

嗜铬细胞瘤和副神经节瘤遗传学和基因诊断的研究进展

兰卫华¹ 蓝保华^{1,2} 刘秋礼¹ 江军^{1△}

[摘要] 近年来,嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(PPGL)遗传学方面的进展主要是它的高遗传性的发现、愈来愈多易感基因的鉴定及其不同基因型与临床表型之间关系的不断明晰等。因此,目前推荐对所有 PPGL 患者进行基因检测;不同个体患者的临床表现,有助于指导基因检测方案的优化和检测成本的控制;通过基因检测了解疾病的基因基础不仅可以加深对该病的理解,而且有助于对患者及其家属进行个体化诊断、治疗和随访。本文主要对新近 PPGL 遗传学研究和基因检测方面的研究进展作一综述。

[关键词] 嗜铬细胞瘤;副神经节瘤;遗传学;基因检测

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.12.020

[中图分类号] R736.6 **[文献标志码]** A

Advancements in genetics and genetic diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma

LAN Weihua¹ LAN Baohua^{1,2} LIU Qiuli¹ JIANG Jun¹

(¹Department of Urology, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing, 400042, China; ²Department of Oncology, People's Hospital of Jiulongpo District)

Corresponding author: JIANG Jun, E-mail: jiangjun_64@163.com

Abstract In recent years, the research progress in genetics of pheochromocytoma and paraganglioma (PPGL) mainly reflected in the discovery of its high heritability, identification of more and more susceptibility genes and persistent establishment of relation between the distinct genotypes and phenotypes. Therefore, genetic testing is currently recommended for all the patients with PPGL. Clinical manifestations of individual patients will help for optimization of the testing protocol and controlling of testing costs. Knowledge of genetic basis of PPGL through genetic testing can both deepen understanding of the disease and favor the individualized diagnosis, treatment and follow-up of the patients and their family members. Herein we reviewed recent studies in the field of PPGL genetics and genetic diagnosis.

Key words pheochromocytoma; paraganglioma; genetics; genetic testing

嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(pheochromocytoma and paraganglioma, PPGL)是起自神经嵴来源的嗜铬细胞的神经内分泌肿瘤,其中嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma, PCC)特指起自肾上腺髓质嗜铬细胞的肿瘤,副神经节瘤(paranganglioma, PGL)是指来源于肾上腺外嗜铬细胞的肿瘤,包括源自胸、腹和盆腔椎旁交感神经节嗜铬细胞的肿瘤,以及起自沿颈部和颅底的舌咽和喉返神经分布的副交感神经节的肿瘤,这些肿瘤通过分泌儿茶酚胺类激素,引起血压升高等一系列临床症候群,导致严重心、脑、肾等并发症。近年来,PPGL 相关遗传学基础研究的重要进展,不仅大大更新了我们对这些肿瘤的高遗传性和易感基因异质性的认识,也促进了其基因诊断技术的突破性进步,并实现了这些技术从实验研究到临床实践应用的转变。鉴于 PPGL 具有高度的遗传易感性,对 PPGL 患者及其

家属进行基因检测,有助于鉴别潜在的相关基因突变,探寻导致 PPGL 的分子机制,帮助评估患者及其家庭成员未来罹患肿瘤的风险和判断所患肿瘤恶性潜能,指导个体化诊断、治疗和监测。

1 PPGL 遗传学研究主要进展

1.1 PPGL 的高遗传性

以往 PPGL 被认为是所谓“10%肿瘤”,即其许多临床特征,包括遗传性、恶性及肾上腺外等病变的比例均约为 10%。但随着研究的深入,“10%肿瘤”这一观念不断被挑战,有报道指出,遗传性病例所占比例越来越高,2006~2008 年这一比例更新为 30%^[1,2];2013 年增加至 41%,多发 PGL 患者遗传性比例更达到 53%^[3,4]。实际上,不通过基因检测,许多遗传性患者难以得到鉴别和确认。相当一部分患者,并没有明显家族史,或起初被认为是散发性的,最终通过基因检测证实是遗传性的^[1,5]。有报道指出,PPGL 可能是人类肿瘤中已知最具遗传性的^[6],因此,对所有 PPGL 患者进行基因检测是非常必要的^[3,7]。

¹ 陆军军医大学大坪医院泌尿外科(重庆,400042)

² 重庆市九龙坡区人民医院肿瘤科

△ 审校者

通信作者:江军, E-mail: jiangjun_64@163.com

1.2 PPGL 易感基因的鉴定

此前人们认为,PPGL 是由神经纤维蛋白 1 (NF1)、RET 或 VHL 等有限数目基因的突变导致的。随着 SDHD、SDHC 及 SDHB 等基因先后加入,PPGL 易感基因数量不断更新。2012 年,已经发现有 10 种易感基因,PPGL 因而被称为所谓的“10 基因肿瘤”^[8];2014 年易感基因数目又增加到 13 种^[9,10];迄今为止,人们发现相关的基因突变已超过 20 种^[11,12]。不仅如此,并不是在所有患者中都能分离到这些易感基因,这表明易感基因的数量还将继续增加^[6,13]。

对基因背景的深入了解,至少在 2 个方面促进了临床医生对 PPGL 患者的诊断和治疗:了解单个患者的具体突变,结合患者的临床表现等表型进行分析,有助于制定个体化的诊断、治疗和随访方案;对不同基因突变的聚类分析,则有助于寻找新的潜在易感基因、鉴别新的关键信号通路、发展新的基因诊断方法以及发现新的靶向性治疗机会。目前发现 PPGL 的易感基因多数在 2 个细胞通路上起作用,据此可以将它们分为两组:第 1 组包括

VHL、SDHx(A、B、C、D 以及 AF2)、FH、HIF2 α 等基因,主要影响缺氧通路。这组易感基因所致肿瘤的血管生成、血管生成因子(VEGF)及其受体表达显著增加,有些基因还可以导致 DNA 甲基化缺陷。第 2 组包括 NF1、RET、TMEM127 及 MAX 等基因,主要与 PI3K/Akt、RAS/RAF/ERK 及 mTOR 等激酶信号通路的不正常激活有关^[8,10]。了解这些易感基因作用的通路,有助于今后在相关通路上寻找新的致病基因,以及制定新的针对性的治疗策略。例如,靶向 VEGF 的药物,对于第 1 组基因所致的肿瘤从理论上讲是具备潜在的治疗作用。而靶向 mTOR 通路的药物,对第 2 组易感基因所致 PPGL 亦有望获得潜在的临床应用价值^[14]。

1.3 PPGL 易感基因和相关临床表现

多数易感基因与其导致的 PPGL 的特异临床表现、生化表型等有关;一些易感基因还导致与 PPGL 相关的综合征。越来越多的研究不断阐明了其与不同基因突变相关肿瘤的临床特征,使得不同 PPGL 易感基因的基因型与其表型的联系不断得到明确(表 1)。

表 1 PPGL 主要易感基因及相关综合征

易感基因	位点	相关信号通路	相关综合征	PPGL 好发位置	综合征其他病变
NF1	17q11.2	激酶信号通路	1 型神经纤维瘤病	肾上腺	神经纤维瘤、视神经胶质瘤、恶性神经鞘瘤、星形细胞瘤、白血病、乳腺癌、胃肠间质瘤等
RET	10q11.2	激酶信号通路	MEN-2	肾上腺	髓质甲状腺癌、甲状旁腺增生和腺瘤等
TMEM127	2q11.2	激酶信号通路	未知	肾上腺	肾癌(可能的)
MAX	14q23	激酶信号通路	未知	肾上腺	未知
K1F1 β	1p36.22	激酶信号通路	未知	肾上腺	神经母细胞瘤、夏-马-图三氏综合征等
VHL	3q25	缺氧信号通路	VHL 综合征	肾上腺、肾上腺外	肾癌、肾脏和胰腺囊肿、内淋巴囊肿瘤、成血管细胞瘤等
SDHA	5q15	缺氧信号通路	PGL5	肾上腺外、肾上腺	胃肠间质瘤、可能的垂体腺瘤等
SDHB	1p36.1	缺氧信号通路	PGL4、卡尼三联征	肾上腺外、肾上腺	肾癌、非髓质甲状腺癌、胃肠间质瘤、可能的垂体腺瘤等
SDHC	1q23.3	缺氧信号通路	PGL3、卡尼三联征、卡尼三联征	肾上腺外(头颈)	肾癌、非髓质甲状腺癌、胃肠间质瘤、肺软骨瘤、可能的垂体腺瘤等
SDHD	11q23.1	缺氧信号通路	PGL1、卡尼三联征	肾上腺外(头颈)	肾癌、非髓质甲状腺癌、胃肠间质瘤、可能的垂体腺瘤等
SDHAF2	11q12.2	缺氧信号通路	PGL2	肾上腺外(头颈)	未知
FH	1q43	缺氧信号通路	HLRCC	不明确	皮肤平滑肌瘤、子宫平滑肌瘤、2 型乳头状肾细胞癌等
HIF2 α	2p21	缺氧信号通路	家族性红细胞增多症	不明确	红细胞增多症、生长抑素瘤等
PHD2	1q42.2	缺氧信号通路	家族性红细胞增多症	不明确	红细胞增多症

1.3.1 激酶信号通路相关易感基因 NF1 基因是最早发现的与 PPGL 相关的易感基因^[8],属于肿瘤抑制基因,其产物通过激活 ras-GTP 酶抑制 Ras 及下游生长信号通路。NF1 基因的失活性突变可

以导致神经纤维瘤蛋白减少,引起 Ras/MAPK 和 Akt/mTOR 通路的活化,引发常染色体显性疾病 1 型神经纤维瘤病^[15]。1 型神经纤维瘤病是多种良恶性肿瘤的综合征,其中 PPGL 较为罕见,主要

类型是PCC,可以是双侧的,生化类型以肾上腺素为主^[16],基因检测多数病例显示出野生型NF1等位基因的缺失^[17]。

RET原癌基因是较早发现的PPGL易感基因^[8],编码具有调节细胞增殖和凋亡功能的酪氨酸激酶跨膜受体,其突变可导致常染色体显性综合征2型多发性内分泌腺瘤病(MEN-2)。MEN-2也是不同肿瘤的综合征,标志性疾病为髓质甲状腺癌,其PPGL发病年龄多数在30~40岁^[18,19],几乎全为PCC,常为双侧,除部分亚型的儿童病例,极少有转移,多数患者预后非常好^[20]。典型的生化表型为肾上腺素^[16]。

TMEM127编码TMEM127蛋白,是近几年新发现的PPGL易感基因。TMEM127突变导致PPGL发生可能是通过对mTORC1信号传导的负调节作用实现的。其PPGL的主要特点:常染色体显性遗传,PCC多见,约50%为双侧;也有头颈部PGL或PCC合并肾上腺外腹膜后PGL的报道;发病年龄40岁左右,生化类型以肾上腺素为主^[21~24]。目前没有TMEM127突变导致恶性PPGL的报道,不过最近发现了1例TMEM127胚系突变同时导致PCC和肾癌的病例^[21~24]。

MAX基因具有调节细胞增殖、分化和凋亡的作用。MAX与PPGL发生的关系于2011年首次被报道;其PPGL最常见类型是PCC,常染色体显性遗传,双侧或多发常见,37%的患者有家族史,约10%为转移性病变;生化表型为去甲肾上腺素分泌占优势,中位发病年龄为34岁。散发性病例发病相对较晚,中位年龄为47.5岁^[25~27]。

1.3.2 缺氧通路相关易感基因 VHL基因编码的VHL蛋白具有调节缺氧诱导因子 α (HIF α)的作用。VHL基因突变可导致HIF α 稳定化,引起下游细胞增殖基因的转录,引发VHL综合征。VHL综合征是以不同的、包括PPGL在内的多种良性和恶性肿瘤为特征的染色体显性综合征,其PPGL主要是PCC,常为双侧,可为多发,PGL较为罕见;PCC典型发病年龄在30岁左右(VHL综合征的其他相关病变可能发生更早);转移性病变罕见,总体预后较好。生化表型主要是单一的去甲肾上腺素分泌,这与其苯乙醇胺-N-甲基转移酶(PNMT)无表达或表达水平低有关^[16,28]。

线粒体琥珀酸脱氢酶(SDH)复合物的核心蛋白是由SDHA、SDHB、SDHC、SDHD 4个基因分别编码的亚单位组成的,而该复合物的组装是由SDHAF2基因编码的蛋白介导的。研究表明,所有4个SDH亚单位以及SDHAF2基因的突变都与PPGL的发生有关,但其临床表现因突变的基因不同而显示出差异:①SDHA基因:SDHA突变导

致的PPGL仅有散在报道,但已有的报道发现SDHA相关PPGL包括肾上腺、头颈部等多种不同发病部位和类型^[29,30]。②SDHB基因:SDHB突变导致终生具有罹患肿瘤风险的常染色体显性遗传疾病,70岁以前患PGL风险达80%。其PGL的主要特点:发病年龄较早,平均诊断年龄为30岁;以PGL最为常见,PCC其次;通常无头痛、心悸、出汗、高血压等典型症状,导致诊断延误,从而影响预后;转移性病变风险较高,可高达30%^[31,32]。生化类型以多巴胺和(或)去甲肾上腺素为主,还可以有甲氧胺水平升高^[16]。③SDHC基因:SDHC突变主要导致头颈部PGL,常染色体显性遗传,与父本传递无关。其PGL典型的发病年龄为40~45岁,为转移性病变可能性比较低^[33~35],但已有个别报道^[36]。④SDHD基因:<70岁的SDHD突变患者中90%有罹患PGL和其他相关肿瘤的风险。其共同特征是多发PGL,发生部位以头颈部为主,常为双侧和复发性的,但恶性比例较低。典型的发病年龄在30多岁^[31,32]。SDHD相关头颈部PGL可以是非分泌性的,但当具有分泌功能时,其典型生化类型是多巴胺和去甲肾上腺素^[16]。SDHD突变发生肿瘤风险的遗传方式为常染色体显性、父本传递^[31]。⑤SDHAF2基因:SDHAF2突变非常罕见,发生时可导致头颈部PGL。肿瘤发病年龄多在30多岁,常为多发;暂时没有导致转移性肿瘤的证据。现有资料显示SDHAF2突变是父本传递的,具有很高的外显率^[37~40]。

1.3.3 延胡索酸酶基因 延胡索酸酶(FH)基因编码的FH是三羧酸循环的重要酶,目前已知FH基因突变与遗传性平滑肌瘤病及其肾细胞癌(HLRCC)有关。全外显子测序显示FH等位基因的缺失可能导致易感转移性或多发性PPGL^[41]。

1.3.4 其他缺氧通路相关的PPGL易感基因 在PPGL中,还分离鉴定出HIF2 α 、PHD2等基因的胚系突变^[9],目前已知它们与缺氧通路有关,但其确切作用机制还不完全清楚。不过目前已发现,不仅在一些患有先天性红细胞增多症、多发性PGL和生长抑素瘤的个体中发现了HIF2 α 的功能获得性体细胞突变^[42~45],而且在1例35岁的红细胞增多症合并PGL的男性患者中鉴定出了HIF2 α 的功能获得性胚系突变^[46],这些报道均支持HIF2 α 功能获得性突变在PPGL中的作用。

2 PPGL的基因诊断

鉴于PPGL的高遗传性,目前推荐不论有没有明确的家族史,对所有PPGL患者均应进行基因检测;对于无症状的家属也推荐进行预测性的基因检测^[3,7,9,12,47]。高通量测序等技术的出现,使得针对特定人群的基因检测筛查逐渐成为可能。但目前

检测技术的应用仍有局限性,其检测费用较高,这些均使基因检测的分类分层和个体化成为必要。我们可以采用优化的、有计划的、科学的策略为 PPGL 患者进行基因检测,减轻患者检查、经济和心理负担。检测策略的优化可以基于家族史、临床表现、生化表型以及免疫组化等信息的全面评估。

2.1 家族史

如果患者有家族史,则优先检测相关基因。依据家族史进行的基因检测,不仅有助于明确病变的遗传学背景,而且有利于发现新的基因型和预测不同基因突变亚型发生不同表型的危险,提高对患者的个体化管理。例如,本课题组对 3 个 MEN2A 综合征的家系进行了分析,分别发现了 C634S、C611Y 和 C634Y 3 个不同的 RET 基因突变^[48];关于 VHL 综合征的基因型与表现型的关系,我们评估了 5 个非亲缘家系的 45 例个体,发现了分别对应了不同表型的 4 个错义突变,这些新的突变及其与表型的关系鉴定有助于预测个体患者发生不同 VHL 相关表型的危险,改善对 VHL 患者的个体化诊断、监测和治疗^[49]。

2.2 临床表现

在没有明确家族史的情况下,优先选择进行哪一种基因的检测很大程度上取决于患者的临床表现,主要包括:①综合征表现:如果患者有综合征表现,应优先检测相关基因。如卡尼二联征与 SDHB、SDHC 和 SDHD 等相关(表 1),因此一旦出现,应优先检测 SDH 基因的突变。②肿瘤位置:不同基因突变导致的 PPGL 好发部位不同(表 1),因此肿瘤位置也有助于决定检测的优先次序。如 PCC 主要见于 VHL,以及 RET、NF1、TMEM127 等多数激酶通路相关基因突变;头颈部 PGL 主要见于 SDH 基因突变等。③转移性病变:鉴于 SDHB 相关 PPGL 发生转移性病变风险较高,转移性肿瘤优先进行 SDHB 突变检测^[47]。

2.3 生化表型

不同基因突变导致的 PPGL 的生化表型有明显差异,上文已有分述。生化类型以肾上腺素为主的主要包括 NF1、RET、TMEM127 等基因的突变;以去甲肾上腺素为主的主要包括 MAX 和 VHL 等基因突变;而以多巴胺和(或)去甲肾上腺素为主的主要包括 SDHB、SDHD 等基因的突变。这些结果也有助于指导基因检测。

2.4 免疫组织化学

有关 PPGL 的免疫组织化学(IHC)的研究结果也有助于基因检测策略的科学优化。如 RET、NF1 和 VHL 等突变相关肿瘤,IHC 检测显示 SDHB 染色阳性,而 SDH 突变相关肿瘤显示 SDHB 染色阴性或弱阳性^[50],因此,SDHB 染色阴

性的病例,应优先进行 SDHB 基因突变检测;反之,则优先进行 RET、NF1 和 VHL 等基因突变的筛查。SDHA 染色阴性的结果与 SDHA 突变高度相关^[30],则同理这一类病例应优先检测 SDHA 基因的突变。

3 总结

综上所述,PPGL 遗传学研究的进展主要包括发现和证实了其高遗传性,分离和鉴定出越来越多的易感基因,逐渐明晰了基因型与临床表型之间的联系等。这些进展不仅可以帮助我们更好地理解 PPGL 的基因背景、发病机制和临床特征,而且有助于我们制定和优化针对这类肿瘤的诊疗策略。临床医生应该掌握这些知识的更新,以利于对该类患者进行更好的个体化诊断、治疗和随访。

[参考文献]

- 1 Benn D E, Robinson B G. Genetic basis of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2006, 20(3): 435—450.
- 2 Gimenez-Roqueplo A P, Burnichon N, Amar L, et al. Recent advances in the genetics of pheochromocytoma and functional paraganglioma[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2008, 35(4): 376—379.
- 3 Fishbein L, Merrill S, Fraker D L, et al. Inherited mutations in pheochromocytoma and paraganglioma: why all patients should be offered genetic testing[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(5): 1444—1450.
- 4 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.
- 5 Neumann H P, Bausch B, McWhinney S R, et al. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma[J]. N Engl J Med, 2002, 346(19): 1459—1466.
- 6 Dahia P L. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(2): 108—119.
- 7 NGS in PPGL(NGSnPPGL) Study Group, Toledo R A, Burnichon N, et al. Consensus Statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(4): 233—247.
- 8 Gimenez-Roqueplo A P, Dahia P L, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes[J]. Horm Metab Res, 2012, 44(5): 328—333.
- 9 Rana H Q, Rainville I R, Vaidya A. Genetic testing in the clinical care of patients with pheochromocytoma and paraganglioma[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2014, 21(3): 166—176.
- 10 King K S, Pacak K. Familial pheochromocytomas and paragangliomas[J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 386(1—2): 92—100.

- 11 Lam A K, Update on Parangliomas and Pheochromocytomas[J]. *Turk Patoloji Derg*, 2015, 31(Suppl 1): 105—112.
- 12 NGS in PPGL(NGSnPPGL)Study Group, Toledo R A, Burnichon N, et al. Consensus Statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary phaeochromocytomas and paragangliomas[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(4): 233—247.
- 13 Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo A P. Paraganglioma and phaeochromocytoma; from genetics to personalized medicine[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(2): 101—111.
- 14 López-Jiménez E, Gómez-López G, Leandro-García L J, et al. Research resource; Transcriptional profiling reveals different pseudohypoxic signatures in SDHB and VHL-related pheochromocytomas[J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(12): 2382—2391.
- 15 Gottfried O N, Viskochil D H, Couldwell W T. Neurofibromatosis Type 1 and tumorigenesis; molecular mechanisms and therapeutic implications[J]. *Neurosurg Focus*, 2010, 28(1): E8.
- 16 Eisenhofer G, Lenders J W, Timmers H, et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(3): 411—420.
- 17 Bausch B, Borozdin W, Mautner V F, et al. Germline NF1 mutational spectra and loss-of-heterozygosity analyses in patients with pheochromocytoma and neurofibromatosis type 1[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(7): 2784—2792.
- 18 Eisenhofer G, Timmers H J, Lenders J W, et al. Age at diagnosis of pheochromocytoma differs according to catecholamine phenotype and tumor location[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(2): 375—384.
- 19 Mannelli M, Castellano M, Schiavi F, et al. Clinically guided genetic screening in a large cohort of Italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(5): 1541—1547.
- 20 Pacak K, Eisenhofer G, Ilias I. Diagnosis of pheochromocytoma with special emphasis on MEN2 syndrome [J]. *Hormones (Athens)*, 2009, 8(2): 111—116.
- 21 Qin Y, Yao L, King E E, et al. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(3): 229—233.
- 22 Burnichon N, Lepoutre-Lussey C, Laffaire J, et al. A novel TMEM127 mutation in a patient with familial bilateral pheochromocytoma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164(1): 141—145.
- 23 Neumann H P, Sullivan M, Winter A, et al. Germline mutations of the TMEM127 gene in patients with paraganglioma of head and neck and extraadrenal abdominal sites[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(8): E1279—E1282.
- 24 Hernandez K G, Ezzat S, Morel C F, et al. Familial pheochromocytoma and renal cell carcinoma syndrome; TMEM127 as a novel candidate gene for the association [J]. *Virchows Arch*, 2015, 466(6): 727—732.
- 25 Comino-Méndez I, Gracia-Aznárez F J, Schiavi F, et al. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(7): 663—667.
- 26 Pęczkowska M, Kowalska A, Sygut J, et al. Testing new susceptibility genes in the cohort of apparently sporadic phaeochromocytoma/paraganglioma patients with clinical characteristics of hereditary syndromes[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 79(6): 817—823.
- 27 Burnichon N, Cascón A, Schiavi F, et al. MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(10): 2828—2837.
- 28 Maher E R, Neumann H P, Richard S, von Hippel-Lindau disease; a clinical and scientific review [J]. *Eur J Hum Genet*, 2011, 19(6): 617—623.
- 29 Burnichon N, Brière J J, Libé R, et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(15): 3011—3020.
- 30 Korpershoek E, Favier J, Gaal J, et al. SDHA immunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(9): E1472—E1476.
- 31 Ricketts C J, Forman J R, Rattenberry E, et al. Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD[J]. *Hum Mutat*, 2010, 31(1): 41—51.
- 32 Neumann H P, Pawlu C, Pęczkowska M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations [J]. *JAMA*, 2004, 292(8): 943—951.
- 33 Schiavi F, Boedeker C C, Bausch B, et al. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene [J]. *JAMA*, 2005, 294(16): 2057—2063.
- 34 Müller U, Troidl C, Niemann S. SDHC mutations in hereditary paraganglioma/pheochromocytoma [J]. *Fam Cancer*, 2005, 4(1): 9—12.
- 35 Burnichon N, Rohmer V, Amar L, et al. The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(8): 2817—2827.
- 36 Bickmann J K, Sollfrank S, Schad A, et al. Phenotypic variability and risk of malignancy in SDHC-linked paragangliomas; lessons from three unrelated cases with an identical germline mutation (p. Arg133 *) [J]. *J Clin*

- Endocrinol Metab, 2014, 99(3): E489-E496.
- 37 Kunst H P, Rutten M H, de Mönink J P, et al. SDHAF2(PGL2-SDH5) and hereditary head and neck paraganglioma[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(2): 247-254.
- 38 Bayley J P, Kunst H P, Cascon A, et al. SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(4): 366-372.
- 39 Hao H X, Khalimonchuk O, Schraders M, et al. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma[J]. Science, 2009, 325(5944): 1139-1142.
- 40 李涛, 李学超, 吴清剑, 等. 散发性嗜铬细胞瘤 SDH5 基因 2 号外显子突变分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2014, 29(12): 1091-1093.
- 41 Castro-Vega L J, Buffet A, De Cubas A A, et al. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(9): 2440-2446.
- 42 Pacak K, Jochmanova I, Prodanov T, et al. New syndrome of paraganglioma and somatostatinoma associated with polycythemia[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(13): 1690-1698.
- 43 Zhuang Z, Yang C, Lorenzo F, et al. Somatic HIF2A gain-of-function mutations in paraganglioma with polycythemia[J]. N Engl J Med, 2012, 367(10): 922-930.
- 44 Yang C, Sun M G, Matro J, et al. Novel HIF2A mutations disrupt oxygen sensing, leading to polycythemia, paragangliomas, and somatostatinomas[J]. Blood, 2013, 121(13): 2563-2566.
- 45 Buffet A, Smati S, Mansuy L, et al. Mosaicism in HIF2A-related polycythemia-paraganglioma syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(2): E369-E373.
- 46 Lorenzo F R, Yang C, Ng Tang Fui M, et al. A novel EPAS1/HIF2A germline mutation in a congenital polycythemia with paraganglioma[J]. J Mol Med (Berl), 2013, 91(4): 507-512.
- 47 Lenders J W, Duh Q Y, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(6): 1915-1942.
- 48 Liu Q, Tong D, Yuan W, et al. Different RET gene mutation-induced multiple endocrine neoplasia type 2A in 3 Chinese families[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(3): e5967.
- 49 Liu Q, Yuan G, Tong D, et al. Novel Genotype-Phenotype Correlations in Five Chinese Families with Von Hippel-Lindau Disease[J]. Endocr Connect, 2018, 7(7): 870-878.
- 50 Gill A J, Benn D E, Chou A, et al. Immunohistochemistry for SDHB triages genetic testing of SDHB, SDHC, and SDHD in paraganglioma-pheochromocytoma syndromes[J]. Hum Pathol, 2010, 41(6): 805-814.

(收稿日期: 2018-06-23)

《临床泌尿外科杂志》2020 年征订启事

《临床泌尿外科杂志》系中华人民共和国教育部主管, 华中科技大学同济医学院附属协和医院和同济医院共同主办, 国内外公开发行的综合性学术期刊, 创刊于 1986 年。为中国科技论文统计源期刊, 中国生物医学文献数据库、美国化学文摘(CA)、中国期刊全文数据库收录期刊。本刊以临床为主, 主要报道密切结合泌尿外科临床的科研成果及其诊疗经验, 充分反映国内外学术领域的新进展和医学新动态。主要刊登泌尿外科及男科学的相关科技论文, 辟有专家论坛、临床研究、实验研究、流行病学调查、研究报告、综述、病例报告等多个栏目, 敬请广大读者踊跃投稿(网址: www.whuhzss.com)。

本刊为月刊, 全年 12 期, 每月 6 日出版。2020 年每期定价为 23.00 元, 全年价 276.00 元。全国各地邮局均可订阅(邮发代号 38-124)。如漏订, 可直接汇款至本刊编辑部订购。地址: 武汉解放大道 1277 号协和医院, 收款人: 《临床泌尿外科杂志》编辑部, 邮编: 430022; 电话: (027) 85726342-8818, 85726342-8035; E-mail: lcmnwkkzz_whuhzss@163.com。

《临床泌尿外科杂志》编辑部