

肾上腺疾病专题

· 综述 ·

嗜铬细胞瘤分子病因学研究进展

马晓森 童安莉

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科, 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室 100730

通信作者: 童安莉, Email: tonganli@hotmail.com

【摘要】嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(pheochromocytoma/paraganglioma, PPGL)是一种罕见的神经内分泌肿瘤,约40%的PPGL具有家族遗传性,其发病与已知致病基因的胚系突变相关。此外,肿瘤的体细胞基因突变、拷贝数变异、甲基化程度和非编码RNA也参与PPGL的发生。全面和深入了解PPGL的发病机制,将为今后寻找新的治疗靶点提供思路。文章总结了近几年在PPGL的发病机制方面取得的新进展。

【关键词】嗜铬细胞瘤;副神经节瘤;发病机制

基金项目:国家自然科学基金(81770427,82070822);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2017-12M-1-001)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200630-06087

Research progress on the molecular etiology of pheochromocytoma Ma Xiaosen, Tong Anli. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology, National Health Commission of the People's Republic of China, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Tong Anli, Email: tonganli@hotmail.com

【Abstract】Pheochromocytoma/paraganglioma (PPGL) are rare neuroendocrine tumors. About 40% of PPGL is hereditary in the family. The pathogenesis of PPGL is related to germline mutations of known pathogenic genes. Besides, somatic mutations, copy number variations, methylation, and non-coding RNA have also participated in the development of PPGL. A comprehensive and in-depth understanding of the pathogenesis of PPGL benefits new targeted therapy in the future. This review summarizes the recent advances in the pathogenesis of PPGL.

【Key words】Pheochromocytoma; Paraganglioma; Pathogenesis

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81770427, 82070822); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences(CIFMS)(2017-12M-1-001)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200630-06087

嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma, PCC)和副神经节瘤(paraganglioma, PGL)合称嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(PPGL),是罕见的神经内分泌肿瘤,常引起患者血压升高并可导致严重的心血管并发症。一项来自美国的统计显示,PPGL的年发病率为(2~8)/100万人^[1],另有报道,PPGL在高血压人群中的患病率为0.2%~0.6%^[2]。RET原癌基因在1987年被首先确定为PPGL的致病基因,此后相继发现NFI(neu-

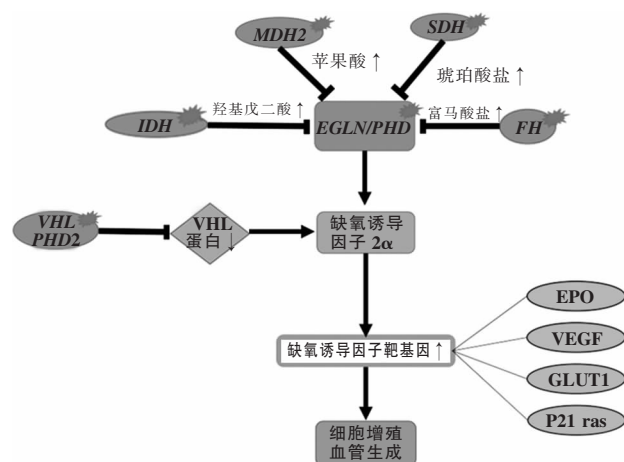
rofibromin 1)、VHL(von hippel-lindau tumor suppressor)、SDHx(succinate dehydrogenase complex)等基因突变与PPGL的发生有关。近年来,随着分子遗传学的进展,对PPGL发病机制的研究也获得了一些新进展。截至目前,已报道26个PPGL胚系致病基因^[3],除胚系突变外,肿瘤组织中体细胞突变、融合基因、染色体结构变异以及表观遗传学的异常等也与PPGL的发生、发展有关。本文拟对PPGL发病机制

的研究进展进行综述。

1 PPGL 的胚系突变

35%~40% 的 PPGL 是由致病基因的胚系突变导致的,迄今共报道 26 个遗传性致病基因,遗传模式均为常染色体显性遗传,这些基因突变后主要激活两条细胞内信号通路:假性缺氧通路和激酶通路,这些通路激活后最终促进肿瘤生长。

1.1 假性缺氧通路 集中在假性缺氧通路上的致病基因数量最多,缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF) 1 α 和 HIF2 α 是该通路的关键分子, HIF1 α 作为一种转录因子可调节肿瘤细胞的增殖和血管形成。正常情况下, HIF1 α 和 HIF2 α 处于失活状态;缺氧条件下, HIFs 被激活,诱导促进血管生成及细胞增殖等一些靶基因表达。PPGL 相关的基因突变导致 HIFs 激活或降解减少,激活缺氧通路(图 1)。该通路基因又可分为如下两个亚群:



注:MDH2,苹果酸脱氢酶2;SDH,琥珀酸脱氢酶;IDH,异柠檬酸脱氢酶;EGLN,Egl-9 家族缺氧诱导因子;FH,延胡索酸酶;VHL,希佩尔林道肿瘤抑制因子;PHD2,脯氨酰羟化酶;EPO,促红细胞生成素;VEGF,血管内皮生长因子;GLUT1,葡萄糖转运体1;P21 ras,RAS 基因家族编码的蛋白质,分子量为 21kDa;斜体代表基因

图 1 假性缺氧信号通路

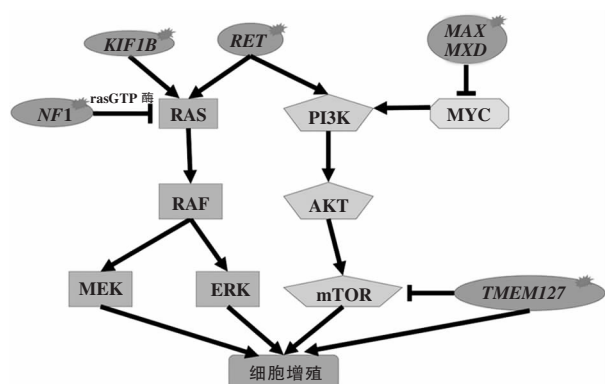
1.1.1 三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TAC) 相关基因 8 个 TAC 关键酶中的 4 个(共涉及 9 个基因)参与 PPGL 的发病,包括琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)、延胡索酸酶(fumarate-hydratase, FH)、苹果酸脱氢酶(malate dehydrogenase, MDH2) 和异柠檬酸脱氢酶(isodehydrogenase, IDH)1 和 IDH2。SDH 中 4 个亚单位(SDHA、SDHB、SDHC 和 SDHD)组成复合体,琥珀酸脱氢酶复合体组装因子 2(SDHAF2)参与复合体组装。*SDHx* 突变是目前在遗传性 PPGL 中发现的最常见的胚系突变,占遗传性病例的 20%~30%。这些基因突变导致

SDH 功能丧失,使琥珀酸积累,进而抑制 HIF1 α 的降解。*SDHx* 突变类型以错义突变为主,亦可见无义突变、移码突变和位于剪切位点的变异。*SDHx* 突变肿瘤主要位于肾上腺外,其中,*SDHB* 突变肿瘤分布广泛,多位于腹膜后、头颈部、胸腔和盆腔,部分肿瘤位于肾上腺,30%~70% 的患者发生肿瘤转移。*SDHD* 和 *SDHA* 突变主要见于头颈部和胸腹部 PGL,而 *SDHC* 和 *SDHAF2* 突变与头颈部 PGL 相关。*SDHD* 和 *SDHAF2* 基因的突变仅父系遗传。*SDHx* 突变患者也可以出现其他肿瘤,如胃肠间质瘤、垂体瘤和肾透明细胞癌。*FH*、*MDH2*、*IDH1/IDH2* 突变在 PPGL 中发生率低,突变分别导致延胡索酸、苹果酸和异柠檬酸的累积,对 HIF 蛋白的抑制作用减弱,从而激活与血管生成和细胞增殖相关的基因转录。

1.1.2 VHL、EPAS1、EGLN1/EGLN2 基因 *VHL* 基因突变占遗传性 PPGL 的 5%~10%,*VHL* 突变后引起希佩尔林道肿瘤抑制因子(VHL)功能紊乱,干扰 HIF 蛋白降解,使其持续稳定存在,导致假性缺氧通路激活。*VHL* 基因突变类型以错义突变为主,亦可见无义突变、位于剪切位点的变异以及同义突变。*EPAS1*(endothelial PAS domain protein 1)基因突变使其表达蛋白 HIF2 α 不能被降解,在体内积聚进而激活下游与细胞增殖、血管生成相关的基因转录,如促红细胞生成素基因等。*EGLN*(Egl-9 family hypoxia inducible factor)1 和 *EGLN2* 分别编码脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)2 和 PHD1,PHD 蛋白在 HIF 蛋白的降解中发挥重要作用,PHD 可羟化 HIF 上两个特殊的脯氨酰残基,羟化后的 HIF 可被识别和降解。已知该基因突变与红细胞增多症有关。目前有少数 PPGL 病例报道 *EGLN1/EGLN2* 基因突变,突变类型以无义突变为主。

1.2 激酶信号通路 引起激酶信号通路激活的因素包括 *RET*、*NF1*、*MAX*(MYC associated factor X, MYC 相关因子 X)、*MEN1*(multiple endocrine neoplasia 1)、*TMEM127*(transmembrane protein 127) 和 *KIF1B*(kinesin family member 1B)(图 2)等基因的变异。这些基因突变与丝裂原活化蛋白激酶通路(RAS-RAF-MEK-ERK)和磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K-AKT-mTOR)通路(*RET*、*NF1*、*TMEM127*、*KIF1B*)以及 MYC-MAX(*MAX*)信号通路的激活有关,导致不受控制的细胞增殖生长和细胞存活。其中约 5% 的遗

传性 PPGL 为 *RET* 突变,其他基因突变则相对少见。



注:KIF1B, 驱动蛋白家族成员 1B;RET,RET 原癌基因;MAX, MYC 相关因子 X;MXD,MAX 二聚蛋白;NF1,神经纤维瘤蛋白 1 基因;RAS,RAS 原癌基因编码蛋白,属三磷酸鸟苷结合蛋白;PI3K,磷脂酰肌醇 3 激酶;MYC,MYC 蛋白;RAF,RAF 激酶,三个丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶家族;AKT,蛋白激酶 B;MEK,丝裂原活化蛋白激酶;ERK,细胞外调节蛋白激酶;mTOR,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;TMEM127,跨膜蛋白 127;斜体代表基因

图 2 激酶信号通路

RET 编码跨膜酪氨酸激酶,激活性突变后通过 RAS-RAF-MEK-ERK 和 PI3K-AKT-mTOR 途径调节细胞增殖和凋亡,引起多发性内分泌腺瘤病 2 型,突变类型以错义突变为主,多集中在第 10、11、13、14、15 和 16 号外显子。*NF1* 基因编码神经纤维蛋白 1,是细胞内 RAS 信号通路的负性调控因子,*NF1* 基因的失活性突变破坏了这种抑制作用,引起神经纤维瘤病 1 型,突变类型以移码突变、终止密码子变异为主。*TMEM127* 编码跨膜蛋白为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的负调节因子,突变类型以移码突变为主。*MAX* 在 MYC 原癌基因-MYC 相关因子-MAX 二聚蛋白(MYC-MAX-MXD1)网络中起调节作用,截短的 *MAX* 突变可能导致 mTOR 通路的失调,多可见无义突变。*KIF1B* 基因编码 KIF1B α 和 KIF1B β 。KIF1B α 参与线粒体的运输,KIF1B β 参与突触小泡前体的运输。除了转运功能外,KIF1 β 在神经营养因子介导的神经元凋亡中起重要作用。*KIF1B* 基因突变使其丧失诱导神经元凋亡的能力,导致肿瘤的发生。*RET*、*MAX*、*TMEM127* 突变的 PPGL 主要位于肾上腺,常发生双侧肾上腺 PCC。

1.3 新致病基因 近 2~3 年新发现的致病基因包括 *SLC25A11* (solute carrier family 25 member 11)^[4]、*IDH3B* (isocitrate dehydrogenase 3 non-catalytic subunit beta)^[5]、*GOT2* (glutamic-oxaloacetic transaminase 2)^[5]、*DNMT3A* (DNA methyltransferase 3 alpha)^[6] 和 *DLST* (dihydrolipoamide S-succinyltransferase)^[7], 这

些基因在 PPGL 中突变频率较低,多在转移性或多发性 PPGL 中发生突变,需总结更多的病例才能明确与之相关的临床特点。

2 体细胞突变和拷贝数变异

PPGL 体细胞的改变包括致病基因的体细胞突变和拷贝数变异。2017 年 Fishbein 等^[8] 在 173 例 PPGL 中发现体细胞突变率为 39%,突变负荷低于其他恶性肿瘤,大多数 PPGL 的点突变率较低,平均每兆碱基 0.67 个突变。体系突变基因除常见的 *HRAS*、*RET*、*VHL*、*NF1* 和 *EPAS1* 外,还有 *CSDE1*、*ATRX*、*SETD2*、*TP53*、*KMT2D*、*TERT* 和 *MAML3* 融合基因等的改变。*NF1* 是 PPGL 中最常见的体细胞突变基因,占散发性 PPGL 的 20%~40%,突变类型主要为截断突变,并且常伴随着肿瘤中野生型等位基因的丢失。*HRAS* 原癌基因编码 HRAS 蛋白,突变后激活 RAS-RAF-ERK 信号通路,5%~10% 的散发性 PPGL 中发现 *HRAS* 错义体细胞突变,突变热点为 Q61。*RET* 基因常见的体细胞突变聚集在细胞内酪氨酸激酶结构域的第 918 位密码子^[8]。*EPAS1* 基因体细胞突变集中在第 12 外显子,突变热点为 A530、P531 和 Y532。*CSDE1* 基因位于 1p,编码冷休克结构域蛋白 E1 (RNA 结合蛋白),可影响翻译启动、RNA 稳定性、特定细胞类型的凋亡、分化以及神经元的发育。*CSDE1* 常见的突变类型可为移码或剪接位点的改变。其突变可能广泛影响其他位于 1p 的基因(如 *SDHB*),表现为基因组的缺失和基因表达不足^[8]。*ATRX* 基因突变常见于转移性 PPGL 中,突变类型以移码突变为主,并与 *SDHB* 基因突变相关。已知 *ATRX* 与编码死亡结构域相关蛋白 *DAXX* 基因可参与染色质重塑,在端粒延长替代机制中发挥作用,使肿瘤细胞不依赖于端粒酶而维持端粒的长度,从而获得不断复制的特性^[9]。*KMT2D* 作为一种编码组蛋白甲基转移酶的基因,在 99 例 PCC 中有 14 例(14/99,14%)发生错义突变^[10]。在癌症基因组图谱(the cancer genome atlas,TCGA)中,有 2% 的 PPGL 发生了组蛋白甲基转移酶 *SETD2* 基因突变,该突变与 PPGL 转移相关^[11]。而 *MAML3* 融合基因可激活 Wnt 信号通路,并与 PPGL 生长速度增加有关,与之相类似,PPGL 中 *CSDE1* 和 *TP53* 基因的体细胞突变也可激活 Wnt 信号通路。而 *NF1*、*BRAF* 和 *NGFR* 的融合基因通过激活激酶信号通路影响 PPGL 的发生^[8]。

PPGL 中普遍存在拷贝数改变,常见染色体 1p、3p、3q、11p、11q、17p、21 和 22 的大片段缺失,而染色体拷贝数增加则相对少见,集中在染色体 1q 和 7^[12]。值得注意的是,PPGL 肿瘤组织中存在与胚系突变相关的拷贝数变异。染色体 1p 缺失主要发生在 *SDHx*、*RET*、*NFI* 基因突变的 PPGL 中,而 *SDHx* 突变的肿瘤还表现出染色体 1q 拷贝数增加的特点。*VHL* 基因突变容易发生染色体 3 和 11p 缺失^[12]。

3 DNA 甲基化

近年来,越来越多的研究展现了表观遗传学与 PPGL 的关系。其中,PPGL 中 DNA 甲基化最受关注。不同信号通路激活的 PPGL 呈现出不同的甲基化特征。*SDHx* 胚系突变的 PPGL 中表现出胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤岛 (CpG island) 高甲基化,*VHL/EPAS1* 突变为中等程度的甲基化,而激酶通路相关的基因突变则呈现出低甲基化特点。有研究发现,*SDHB* 突变引起的高甲基化与 10-11 易位 (ten-eleven translocation, TET) 酶受抑制相关^[13]。低甲基化的发生与染色体不稳定相关^[14]。甲基化的程度与不同的临床表现相关,在已发生转移的伴 *SDHB* 突变的 PPGL 中,甲基化程度要远远高于非转移性 *SDHB* 突变的 PPGL,从而提示,高甲基化与肿瘤转移有关。已知 *PCDHGC3* 基因启动子区在 *SDHB* 突变的 PPGL 中呈现出高度甲基化的特点,这区别于没有发生转移的 *SDHB* 突变的 PPGL 患者^[15]。

DNA 甲基化可受多种酶的调节,包括催化 DNA 甲基化的 DNA 甲基转移酶,以及催化 DNA 去甲基化的 TET 酶。已知琥珀酸和延胡索酸盐可分别在琥珀酸脱氢酶缺陷和延胡索酸酶缺陷的细胞中累积,它们通过与铁-硫结合位点的结合来抑制 TET 酶。这解释了在假性缺氧通路中,*SDHx* 和 *FH* 基因突变的 PPGL 可呈现出高甲基化的特点。在 *SDHB* 突变的 PPGL 中,特定基因的高甲基化通过激活上皮-间质转化途径在其转移中发挥作用,例如基质金属蛋白酶过表达和神经钙黏着蛋白 (CDH2, 在细胞黏附中起作用)、细胞角蛋白 19 (KRT19, 细胞骨架成分) 低表达^[14]。

4 非编码 RNA

目前相关研究较少,主要集中在比较转移性与非转移性 PPGL 中差异表达的非编码 RNA,包括 microRNA (miRNA) 和环状 RNA (circRNA) 等。miRNA 是呈现时空特异性表达模式的非编码小分子

RNA,通过降解 mRNA 或阻碍其翻译影响基因的表达。在转移性 PPGL 中,miRNA-183、miRNA-182 和 miRNA-96 高表达^[12]。除此之外,miR438-5P、miR483-5P、miR101、miR210 也在转移性 PPGL 中高表达^[14]。研究还发现,与缺氧通路表达亚型相关的是 miRNA 3 簇,与激酶通路表达亚型相关的是 miRNA 1 和 2 簇,而与 Wnt 通路表达亚型相关的是 miRNA 1 簇。circRNA 是一类特殊的非编码 RNA 分子,富含 miRNA 结合位点,可以解除 miRNA 对其靶基因的抑制作用,升高靶基因的表达水平。最近有研究通过比较 PPGL 肿瘤组织与正常组织 circRNA 差异表达,发现 circRNA 可能通过调节组蛋白甲基化过程来调控 PPGL 的发病^[16]。

5 基因型-临床表型的关系

PPGL 中基因型与临床表型,如肿瘤发生部位、儿茶酚胺分泌类型和肿瘤转移等密切相关。*SDHx* 相关肿瘤常位于肾上腺外,而 *VHL* 突变及激酶通路上基因突变的肿瘤常位于肾上腺。突变基因位于假性缺氧通路上的肿瘤仅分泌去甲肾上腺素,基本不分泌肾上腺素,而激酶通路相关基因突变的肿瘤可同时分泌去甲肾上腺素和肾上腺素。

一些基因的胚系突变与临床综合征相关^[17],例如 *VHL* 基因突变导致 VHL 病,患者除 PPGL 外,还可出现视网膜及小脑血管母细胞瘤、肾透明细胞癌、胰腺神经内分泌肿瘤或胰腺瘤等病变。*NFI* 基因突变除 PPGL 外,往往还表现为牛奶咖啡斑、多发性皮肤神经纤维瘤、外周神经鞘瘤和乳腺癌等。*RET* 基因突变与多发性内分泌腺瘤病 2 型相关,还可表现为甲状腺髓样癌和甲状旁腺功能亢进症等。*SDHx* 基因突变除 PPGL 外,可见胃肠道间质瘤、垂体腺瘤以及肾细胞癌等。*MAX* 基因变异除 PPGL 外,还可引起肾细胞癌。*EPAS1* 嵌合突变可引起 PPGL、生长抑素瘤、原发性红细胞增多症 (Pacak-Zhuang 综合征)。*FH* 基因变异除 PPGL 外,还可引起子宫和皮肤的平滑肌瘤、II 型乳头状肾癌的临床表现。

肿瘤转移与 *SDHB* 变异最相关,转移性 PPGL 中 43% 存在 *SDHB* 突变,*FH*、*EPAS1*、*VHL* 和 *MAX* 突变患者也可发生转移。此外,目前已知与转移性 PPGL 相关的分子标记物还包括 *ATRX* 或 *SETD2* 体细胞突变、*MAML3* 融合基因的改变、高体细胞突变总数、高甲基化、Wnt 改变表达亚型以及 Ki-67 蛋白的表达^[8]。

因此,临床上可依据患者的发病年龄、肿瘤部位(肾上腺、头颈、胸腹盆)、是否多发、是否转移、是否合并有其他临床综合征和家族史等临床特点综合考虑可能存在的致病基因。目前检测 PPGL 遗传变异的方法主要有一代测序、二代测序和多重连接依赖式探针扩增技术。一代测序由于其具有通量低、成本高和准确性高的特点,适用于确定基因的外显子测序或对二代测序结果的验证。二代测序由于其高通量、成本较低的特点,可以一次检测多种致病基因。多重连接依赖式探针扩增技术常用来检测 *SDHx* 基因、*VHL* 基因以及 *MAX* 基因的大片段缺失或重排。

综上,致病基因胚系或体细胞变异, DNA 和组蛋白甲基化改变以及非编码 RNA 等不同机制共同参与 PPGL 的发生与发展。全面、深入地了解 PPGL 的发病机制,将为今后寻找新的治疗靶点提供思路^[18],进而为 PPGL 患者提供更加有针对性的治疗和随访方案,并对遗传性 PPGL 患者的家系成员进行基因筛查及早期诊断,避免产生不良后果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hamidi O, Young WF Jr, Iñiguez-Ariza NM, et al. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102 (9): 3296-3305. DOI: 10.1210/jc.2017-00992.
- [2] 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. DOI: 10.1210/jc.2014-1498.
- [3] Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity [J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14 (2): 108-119. DOI: 10.1038/nrc3648.
- [4] Buffet A, Morin A, Castro-Vega LJ, et al. Germline mutations in the mitochondrial 2-oxoglutarate/malate carrier SLC25A11 gene confer a predisposition to metastatic paragangliomas [J]. Cancer Res, 2018, 78 (8): 1914-1922. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2463.
- [5] Remacha L, Comino-Méndez I, Richter S, et al. Targeted exome sequencing of krebs cycle genes reveals candidate cancer-predisposing mutations in pheochromocytomas and paragangliomas [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23 (20): 6315-6324. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2250.
- [6] Remacha L, Currás-Freixes M, Torres-Ruiz R, et al. Gain-of-function mutations in DNMT3A in patients with paraganglioma [J]. Genet Med, 2018, 20 (12): 1644-1651. DOI: 10.1038/s41436-018-0003-y.
- [7] Remacha L, Pirman D, Mahoney CE, et al. Recurrent germline DLST mutations in individuals with multiple pheochromocytomas and paragangliomas [J]. Am J Hum Genet, 2019, 104 (4): 651-664. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.02.017.
- [8] Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, et al. Comprehensive molecular characterization of pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Cancer Cell, 2017, 31 (2): 181-193. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.01.001.
- [9] Heaphy CM, De Wilde RF, Jiao YC, et al. Altered telomeres in tumors with ATRX and DAXX mutations [J]. Science, 2011, 333 (6041): 425. DOI: 10.1126/science.1207313.
- [10] Juhlin CC, Stenman A, Haglund F, et al. Whole-exome sequencing defines the mutational landscape of pheochromocytoma and identifies KMT2D as a recurrently mutated gene [J]. Genes Chromosomes Cancer, 2015, 54 (9): 542-554. DOI: 10.1002/gcc.22267.
- [11] Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, et al. Comprehensive molecular characterization of pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Cancer Cell, 2017, 31 (2): 181-193. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.01.001.
- [12] Castro-Vega LJ, Letouzé E, Burnichon N, et al. Multi-omics analysis defines core genomic alterations in pheochromocytomas and paragangliomas [J]. Nat Commun, 2015, 6: 6044. DOI: 10.1038/ncomms7044.
- [13] Morin A, Goncalves J, Moog S, et al. TET-mediated hypermethylation primes SDH-deficient cells for HIF2 α -driven mesenchymal transition [J]. Cell Rep, 2020, 30 (13): 4551-4566. e7. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.03.022.
- [14] Björklund P, Backman S. Epigenetics of pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Mol Cell Endocrinol, 2018, 469: 92-97. DOI: 10.1016/j.mce.2017.06.016.
- [15] Bernardo-Castañeira C, Valdés N, Celada L, et al. Epigenetic deregulation of protocadherin PCDHGC3 in pheochromocytomas/paragangliomas associated with SDHB mutations [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104 (11): 5673-5692. DOI: 10.1210/jc.2018-01471.
- [16] Yu A, Li M, Xing C, et al. A comprehensive analysis identified the key differentially expressed circular ribonucleic acids and methylation-related function in pheochromocytomas and paragangliomas [J]. Front Genet, 2020, 11: 15. DOI: 10.3389/fgene.2020.00015.
- [17] Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma [J]. N Engl J Med, 2019, 381 (6): 552-565. DOI: 10.1056/NEJMra1806651.
- [18] 王芬, 董安莉, 曾正陪. 恶性嗜铬细胞瘤/副神经节瘤的治疗 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2016, 36 (3): 187-190. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2016.03.11.

(收稿日期: 2020-06-30)

(本文编辑: 王连弟)