

## · 会议连线 ·

## 2021 ENDO 年会:肾上腺疾病专题会议纪要

荆颖 李启富

重庆医科大学附属第一医院内分泌科 400016

通信作者:李启富, Email:liqifu@yeah.net

**2021 ENDO annual meeting: summary of adrenal diseases** Jing Ying, Li Qifu. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Li Qifu. Email:liqifu@yeah.net

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210409-04019

### 1 会议简介

因新冠疫情影响,2021 年第 103 届美国内分泌协会(ENDO)年会以网络形式于 2021 年 3 月 20 日至 23 日举行。来自世界各地的内分泌代谢性疾病领域的顶尖专家、研究人员和临床医生齐聚一堂,共同分享了内分泌领域的最新发现并探讨了临床实践方面的突破,议题包括糖尿病、肾上腺疾病、骨质疏松、肥胖等多个方面,在此,总结了此次年会中有关肾上腺疾病研究的最新进展。

### 2 专题讨论

**2.1 专题 1 - 原发性醛固酮增多症遗传学研究进展** 生殖细胞及体细胞基因突变导致原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)的发生是近年来的研究热点,并取得了较大的突破。基于前期研究,接下来该如何定义和治疗高危人群?最新发现对疾病的发病机制有何意义?这些发现如何应用于患者管理?目前的研究结果将有助于哪些患者从治疗中获益最大?本次会议旨在让更多学者了解 PA 最新研究进展,精准治疗。

**2.1.1 关于非裔美国人血液中醛固酮水平与心脏病及代谢性疾病发病风险的关系** 来自美国俄亥俄州立大学哥伦布医学院的 Joseph 教授展示了 Jason Heart Study 的最新进展。目前结果显示:醛固酮分泌增加,不仅与舒张压和夜间血压增高有关,也可导致胰岛素抵抗、糖尿病、糖尿病并发症、死亡等风险增加。目前正在进行的临床试验着重探讨改善健康状况是否需要调节血醛固酮水平,评估其与糖代谢、血管功能的关系。

**2.1.2 家族性醛固酮增多症(familial hyperaldosteronism, FH)** 来自蒙特利尔医疗中心的 Bourdeau

教授提出,目前至少存在 4 种 FH,约占所有 PA 患者的 5%。指南推荐对早发 PA、有 PA 家族史、早发卒中患者需进行 FH 基因筛查。最新研究表明,体细胞突变在醛固酮腺瘤(aldoosterone-producing tumors, APA)中占比已高达 90%。此外,促性腺激素释放激素(gonadotrophin releasing hormone, GnRH)对醛固酮的异常调节在 PA 患者中很常见,但通常与体细胞 CTNNB1 突变无关,这些发现可能为治疗提供新思路。

**2.1.3 PA 病理生理学的新机制** 既往报道的 BEX1(brain expressed xinked 1)编码蛋白可调节细胞周期及影响细胞死亡,但在肾上腺细胞的功能尚无报道。都灵大学的 Williams 教授提出,根据肿瘤直径不同, BEX1 在 APA 中有不同的表达,并保护肾上腺皮质细胞免受铁死亡。这些发现表明 BEX1 在 APA 的发病机制中发挥了作用。

**2.2 专题 2 - 我们最终找到了侵袭性肾上腺肿瘤的有效标志物了吗** 肾上腺皮质腺癌(adrenal cortical adenocarcinoma, ACC)和嗜铬细胞瘤/副神经节瘤的诊断和预后缺少有效生物标志物。本次研讨会将讨论区分侵袭性肾上腺肿瘤的新型标志物。

**2.2.1 肾上腺皮质癌的代谢组学** 来自伯明翰大学的 Chortis 教授展示了欧洲肾上腺肿瘤研究网络(the European Network for the Study of Adrenal Tumors, ENSAT)研究的最新研究结果:类固醇生成是 ACC 代谢的主要特点,不再受生理因素调节,血、尿甾体谱的变化可能与 ACC 复发相关,因此可以作为 ACC 的新型标志物,甚至优于影像学诊断。

**2.2.2 侵袭性嗜铬细胞瘤/副神经节瘤的组织病理学标志** 来自费城宾夕法尼亚大学医院的 LiVolsi

教授认为,副神经节瘤恶变风险高,需要随访 10 年及以上。恶性肿瘤常与肿瘤的大小、年龄、SDHB 种系突变、肾上腺外位置(即为 PGL)、较高的 PASS 和 GAPP 评分等相关。此外,由于去甲肾上腺素(nor-epinephrine, NE)作用于棕色脂肪的受体,既往研究表明,NE 是影响棕色脂肪最重要的儿茶酚胺激素。在过量 NE 的作用下,它可能会促进白色脂肪向棕色脂肪的变化。因此, LiVolsi 教授提出了可通过冷冻切片“棕色”组织来区分良恶性。

### 3 口头发言

#### 3.1 关于肾上腺疾病的治疗和预后标志物

3.1.1 ADIUVO 研究 指南建议对 ACC 术后进行风险评估。针对复发风险高的患者进行米托坦辅助治疗,而低复发风险患者术后是否需要辅助治疗尚存争议。来自都灵大学圣路易吉奥巴萨诺医院的 Terzolo 教授介绍了 ADIUVO 研究(首个关于米托坦辅助治疗的随机对照研究),其比较了 42 例术后接受米托坦辅助治疗及 53 例未接受米托坦辅助治疗的低/中复发风险 ACC 患者在复发生存期(RFS)方面的疗效,结果显示 2 组间 RFS 和总生存率(overall survival, OS)没有显著差异。ACC 术后低/中风险复发的患者使用米托坦辅助治疗并不能显著获益,不支持在这部分患者中常规使用,以避免潜在的药物毒性作用。

3.1.2 ENSAT 后续研究 ACC 具有侵袭性和异质性的行为。ENSAT 分期和 Ki-67 增殖指数常用于预测预后,但在区分患者疾病进展风险方面有限。来自伯明翰大学的 Elhassan 团队验证了改良 GRAS 评分(S-GRAS, 包括年龄、症状、ENSAT 分级、组织形态、Ki-67 评分)在大型 ACC 队列研究中的预后预测价值。研究共纳入了 942 例 ACC 患者,结果显示 S-GRAS 的预测价值表现优于 ENSAT 分期和 Ki-67。S-GRAS 可以指导 ACC 患者的个性化治疗,例如是否需要辅助治疗和术后随访的频率。

3.1.3 晚期嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(pheochromocytoma and paraganglioma, PPGL)患者的治疗研究 高特异性活性  $^{131}\text{I}$  间碘苯胍 [HSA  $^{131}\text{I}$ -MIBG; AZEDRA (AZEDRA®)] 已获批用于不能手术切除的晚期或转移性的成人和儿童 PPGL 患者。休斯顿安德森癌症中心纳入 65 例晚期或转移性 PPGL 患者进行 HSA  $^{131}\text{I}$ -MIBG 治疗,研究显示,接受 HSA  $^{131}\text{I}$ -MIBG 治疗可以一定程度上改善晚期或转移性 PPGL 患者 NE 高分泌状态。

3.1.4 关于库欣综合征死亡风险的荟萃分析 库欣综合征(cushing syndrome, CS)通常由库欣病(cushing disease, CD)或肾上腺源性库欣综合征(adrenal cushing syndrome, ACS)引起,CS 会导致严重的并发症和增加死亡风险。利兹大学 Limumpornpetch 团队对 87 篇关于 CD 的队列研究进行荟萃分析后,结果显示:CS 可增加死亡风险,近 20 年来,手术技术的提高和护理的改善降低了围手术期死亡率,强调了积极管控心血管疾病风险、预防血栓栓塞、控制感染等的必要性。

#### 3.2 肾上腺转录组学研究

##### 3.2.1 关于 CRN04894 对皮质醇分泌影响的研究

促肾上腺皮质激素(ACTH)可作用于肾上腺皮质表达的黑皮质素受体 2(MC2R),其过度作用可导致病理性的皮质醇升高,常见于 ACTH 依赖的库欣病、先天性肾上腺增生、异位 ACTH 分泌肿瘤。CRN04894 是一个口服、高效、选择性 ACTH 受体拮抗剂,可阻断 ACTH 对 MC2R 的作用。Crinetics 制药公司通过构建动物模型来检测 CRN04894 对皮质醇水平和肾上腺形态的药效学影响,证明 CRN04894 作为一种有效的 ACTH 拮抗剂,可抑制 ACTH 过量导致的肾上腺皮质醇过度分泌,从而为治疗 ACTH 过量的相关疾病提供新依据。

3.2.2 关于 ACC 的基因组图谱分析 ACC 是一种罕见的内分泌恶性肿瘤,确定精准的靶向基因对预后至关重要。科罗拉多大学奥罗拉分校医学院 Kiseljick-Vassiliades 团队分析了 364 例 ACC 患者的基因组图谱,共发现 3 117 个基因组改变,影响 457 个基因。通路富集分析证实肿瘤抑制基因(51%)和 Wnt 信号通路(51%)改变在 ACC 肿瘤中最常见。总之,这项研究是迄今为止最大的 ACC 基因组分析,显示超过 50% 的 ACC 肿瘤具有潜在的可操作的基因组改变。另外,约 13% 的 ACC 有 DNA 错配修复通路改变,提示免疫治疗可能是 ACC 患者的潜在治疗模式。

3.2.3 PPGL 患者中新种系突变 PPGL 是一种罕见的神经内分泌肿瘤,起源于神经节细胞,与琥珀酸脱氢酶(SDH)的突变有关。琥珀酰辅酶 A 连接酶(SUCL)催化琥珀酰辅酶 A 可逆转化为琥珀酸,为 SDH 提供底物。虽然有证据表明 SUCL 亚单位 G1 和 A2 的突变存在于线粒体疾病中,但没有关于 SUCLG2 亚单位特异性突变与发病机制的相关报道。Vanova 团队对 352 例散发的 PPGL 患者进行了 54 个

基因组测试,证实SUCLG2和PPGL有关。对SUCLG2突变病例的研究将进一步阐明SUCLG2和SDH,特别是SDHB之间的关系,以及它们在病因学中的作用。

#### 4 临床病例讨论

4.1 病例 1 – CS 诊断和治疗的复杂性 牛津大学丘吉尔医院Grossman教授等通过分析 1 例ACTH依赖性CS病例,提出临床上典型的库欣面貌、高血皮质醇水平和ACTH不低需高度怀疑ACTH依赖性CS。目前双侧岩下窦取血仍是鉴别ACTH依赖性CS的“金标准”。活动期的CS患者可能死于严重的脓毒症、凝血功能障碍或代谢紊乱,需要加以重视,必要时可进行预防性治疗。随后,他们用3例其他类型的CS(早发的CD、异位ACTH综合征)提出,当皮质醇水平过高,可静脉注射依托咪酯,为后续治疗争取时间。

4.2 病例 2 – 继发性肾上腺皮质功能不全的诊断要点 ACTH兴奋试验是评估肾上腺皮质功能不全的“金标准”。但ACTH兴奋试验对继发性肾上腺皮质功能减退的诊断敏感性为64%。梅奥中心的

Bancos教授等讨论了1例由曲马多(阿片类药物)诱导的继发性肾上腺皮质功能不全病例。该病例有肾上腺皮质功能不全的临床表现,且血皮质醇低、ACTH低、脱氢表雄酮(DHEAS)低,但ACTH兴奋试验正常。因此,临床上血皮质醇低、ACTH低时要考虑继发性肾上腺皮质功能减退。另外也强调了脱氢表雄酮水平的辅助诊断价值。必要时可行隔夜甲吡酮试验、低血糖试验。

4.3 病例 3 – 家族性嗜铬细胞瘤和副神经节瘤综合征 宾夕法尼亚大学Nathanson教授等通过讨论5个家族性嗜铬细胞瘤和副神经节瘤病例,认为基因突变类型决定不同的临床表型,进而指导治疗方式,因此基因检测对家族性嗜铬细胞瘤和副神经节瘤综合征患者至关重要。由于起病年龄较小,故需对有家族史的幼儿进行早期筛查,甚至进行常规监测。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

(收稿日期:2021-04-09)

(本文编辑:刘欣)

(上接第 202 页)

- [8] Kono M, Yasuda S, Stevens RL, et al. Ras guanine nucleotide-releasing protein 4 is aberrantly expressed in the fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis and controls their proliferation [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67 (2): 396-407. DOI: 10.1002/art.38924.
- [9] Adachi R, Krilis SA, Nigrovic PA, et al. Ras guanine nucleotide-releasing protein-4 (RasGRP4) involvement in experimental arthritis and colitis [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (24): 20047-20055. DOI: 10.1074/jbc.M112.360388.
- [10] Higa M, Shimabukuro M, Shimajiri Y, et al. Protein kinase B/Akt signalling is required for palmitate-induced beta-cell lipotoxicity [J]. *Diabetes, Obes Metab*, 2006, 8 (2): 228-233. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2005.00488.x.
- [11] Chen X, Xu S, Wei S, et al. Comparative proteomic study of fatty acid-treated myoblasts reveals role of Cox-2 in palmitate-induced insulin resistance [J]. *Sci Rep*, 2016, 6 (1): 21454. DOI: 10.1038/srep21454.
- [12] 梁书卉, 王阳, 孙续图, 等. 空腹血糖受损人群炎症标志物与胰岛素抵抗、胰岛β细胞功能受损的相关性分析[J]. *天津医科大学学报*, 2020, 26(3): 266-270.
- [13] Tang SCW, Yiu WH. Innate immunity in diabetic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16 (4): 206-222. DOI: 10.1038/s41581-019-0234-4.
- [14] 张路, 姚平. 炎症因子及氧化应激在糖尿病肾病中的作用[J]. *临床内科杂志*, 2018, 35 (2): 141-142. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2018.02.026.
- [15] Xie K, Xu B, Zhang Y, et al. A multi-method evaluation of the effects of inflammatory cytokines (IL-1β, IFN-γ, TNF-α) on pancreatic β-cells [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233 (12): 9375-9382. DOI: 10.1002/jcp.26518.
- [16] Neelofar K, Arif Z, Arafat MY, et al. A study on correlation between oxidative stress parameters and inflammatory markers in type 2 diabetic patients with kidney dysfunction in north Indian population [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 (4): 4892-4902. DOI: 10.1002/jcb.27763.
- [17] Fernández-Juárez G, Villacorta Perez J, Luño Fernández JL, et al. High levels of circulating TNFR1 increase the risk of all-cause mortality and progression of renal disease in type 2 diabetic nephropathy [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2017, 22 (5): 354-360. DOI: 10.1111/nep.12781.
- [18] Das AK, Kalra S, Tiwaskar M, et al. Expert Group Consensus Opinion: role of anti-inflammatory agents in the management of type-2 diabetes (T2D) [J]. *J Assoc Physicians India*, 2019, 67 (12): 65-74.
- [19] Ruscitti P, Masedu F, Alvaro S, et al. Anti-interleukin-1 treatment in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes (TRACK): a multicentre, open-label, randomised controlled trial [J]. *PLoS Med*, 2019, 16 (9): e1002901. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002901.
- [20] Agrawal S, Maity S, AIRaawi Z, et al. Targeting drugs against fibroblast growth factor(s)-induced cell signaling [J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(2): 214-240. DOI: 10.2174/1389450121999201012201926.
- [21] Akan DT, Howes JE, Sai J, et al. Small molecule SOS1 agonists modulate MAPK and PI3K signaling via independent cellular responses [J]. *ACS Chem Biol*, 2019, 14 (3): 325-331. DOI: 10.1021/acscchembio.8b00869.
- [22] 李昕, 于珮, 于德民, 等. 信号蛋白RasGRP4对自然杀伤细胞干扰素-γ分泌的调控作用[J]. *国际内分泌与代谢杂志*, 2018, 38(6): 374-380. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.06.004.

(收稿日期:2021-01-25)

(本文编辑:刘欣)