

· 综述 ·

Allan-Herndon-Dudley 综合征诊疗现状

曾晓娇 田玲 孙毅娜

天津医科大学朱宪彝纪念医院, 天津市内分泌研究所, 国家卫生健康委员会激素与发育重点实验室, 天津市代谢性疾病重点实验室, 天津 300134

通信作者: 孙毅娜, Email: wssyn2003@126.com

【摘要】 Allan-Herndon-Dudley 综合征 (AHDS) 是因甲状腺激素 (TH) 转运体基因 *SLC16A2* 突变, 致其编码单羧酸转运蛋白 8 (MCT8) 功能失活, 不能介导 TH 进入靶细胞引起的内分泌罕见病。主要临床表现为脑甲状腺功能减退 (甲减) 所致的严重神经运动发育异常, TH 分泌代谢异常所致血清学 (高 T_3 、低 T_4 、正常或轻度升高的促甲状腺激素) 改变及外周组织甲状腺毒症。基因检测证实 *SLC16A2* 基因变异可确诊。有效的治疗应以改善脑甲减和外周甲状腺毒症以及恢复蛋白功能为目标。相比于激素替代治疗, T_3 类似物三碘甲状腺乙酸可以不依赖 MCT8 进入细胞, 激活 TH 受体而发挥 TH 样作用, 在改善患者外周甲状腺功能亢进症状上疗效显著, 对神经表型可能也有效, 是目前治疗 AHDS 较好的方法; 旨在恢复 MCT8 功能的基因替代和伴侣分子治疗仍处于研究阶段。

【关键词】 Allan-Herndon-Dudley 综合征; 单羧酸转运蛋白 8; 三碘甲状腺乙酸; 甲状腺激素

基金项目: 天津市中心妇产科医院/天津市人类发育与生殖调控重点实验室开放基金 (2019XHY04); 天津市科技计划项目 (18ZXZNSY00280)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121383-20220926-09047

Diagnosis and treatment of Allan-Herndon-Dudley syndrome Zeng Xiaojiao, Tian Ling, Sun Yina. NHC Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Chu Hsien-I Memorial Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China
Corresponding author: Sun Yina, Email: wssyn2003@126.com

【Abstract】 Allan-Herndon-Dudley syndrome (AHDS) is a rare endocrine disorder caused by mutations in the thyroid hormone (TH) transporter gene *SLC16A2*, resulting in the inactivation of its encoded monocarboxylate transporter protein 8 (MCT8), which fails to mediate the entry of TH into target cells. The main clinical manifestations are severe neuromotor developmental abnormalities due to cerebral hypothyroidism (hypothyroidism), serological changes (high T_3 , low T_4 , normal or mildly elevated thyroid stimulating hormone) due to abnormal secretory and metabolism of TH, as well as signs of thyrotoxicity in peripheral tissues. Confirmation of the *SLC16A2* gene variant by genetic testing confirms the diagnosis. Effective treatment should aim to improve cerebral hypothyroidism and peripheral thyrotoxic and restore protein function. Compared with hormone replacement therapy, T_3 analog Triac, which enters cells independent of MCT8 and activates TH receptors to exert thyromimetic actions, has been shown to be effective in improving patients' peripheral hyperthyroidism symptoms and may also be effective for the neural phenotype. Currently, it is a better treatment for AHDS. In addition, gene replacement and chaperone molecules aimed at restoring the transport function of MCT8 are still in the research phase.

【Keywords】 Allan-Herndon-Dudley syndrome; Monocarboxylate transporter protein 8; Triac; Thyroid hormone

Fund program: Open Fund of Tianjin Central Hospital of Gynecology Obstetrics/Tianjin Key Laboratory of Human Development and Reproductive Regulation (2019XHY04); Science and Technology Program of Tianjin (18ZXZNSY00280)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121383-20220926-09047

Allan-Herndon-Dudley 综合征 (AHDS) 是一种罕见的 X 连锁神经运动发育迟滞综合征, 1944 年被首次报道, 2004 年证实由编码单羧酸转运蛋白 8 (monocarboxylate transporter protein 8, MCT8) 的基因 *SLC16A2* 变异引起^[1], 又称 MCT8 缺乏症。该病多累及男性, 男性患病率为 1/70 000^[2], 大多数杂合子女性可无症状或者仅表现出轻度的甲状腺功能 (甲功) 异常, 但无神经系统受损症状^[3]。

我国已报道 20 例 AHDS 患者, 16 个变异类型^[4-8], 随着测序技术在临床的应用, 必然会发现更多的病例, 本文就 AHDS 诊疗现状作一综述, 供临床医生参考。

1 AHDS 临床特征和诊断

AHDS 患者常于婴幼儿期发病 (或始于胚胎期), 呈神经发育迟滞, 高总三碘甲状腺原氨酸 (TT_3) 和 (或) 游离三碘甲状腺原氨酸 (FT_3)、低总

甲状腺素 (TT_4) 和 (或) 游离四碘甲状腺原氨酸 (FT_4)、促甲状腺激素 (TSH) 正常或轻度升高的血清学改变及周围组织甲状腺毒症, 临床表现复杂多样 (表 1)。

目前的产前检查和新生儿甲功筛查很难发现 AHDS 患儿异常, 出生后大运动功能障碍 (主要是头控不佳) 为最早的就诊原因^[3]。对于发育迟缓的患儿应进行甲功、脑磁共振成像 (MRI) 等辅助检查, 若发现特征性血清学改变应高度怀疑该病, 进行基因检测发现 *SLC16A2* 变异可确诊。

2 AHDS 的发病机制

AHDS 的发病机制尚不完全清楚, 目前认为: MCT8 主要介导 T_3 、 T_4 进入细胞, 在转运甲状腺激素 (TH) 穿过血脑屏障进入神经细胞过程中起着至关重要的作用。完全或部分失去转运功能的突变蛋白, 不能有效介导 TH 进入发育过程中的大脑, 表

表 1 AHDS 患者的主要临床表现及实验室和影像学特征^[2]

| 神经系统检查 | 外周临床表现 | 发育特征 | 实验室检查 | 影像学检查 (MRI/MRS) |
|--|---|---|---|---|
| 低张力 (100%, $n=72$) 原始反射 (>1 项, 91.1%, $n=56$) 颈强直 (81.0%, $n=21$) 眉间叩击征 (80.0%, $n=55$) 惊吓反应 (68.0%, $n=25$) 脊柱侧弯 (88.2%, $n=17$) 肌肉发育不良 (84.3%, $n=51$) 肌张力障碍 (82.6%, $n=69$) 痉挛 (80.3%, $n=71$) 尿/便失禁 (>4 岁, 80.5%, $n=41$) 进食问题 (71.4%, $n=77$) 髌关节脱位 (>8 岁, 66.7%, $n=15$) Babinski 征 (66.7%, $n=57$) 诱发电位延迟 (<6 月, 50.0%, $n=6$) 睡眠问题 (39.2%, $n=51$) 管饲 (35.5%, $n=76$) 斜视 (35.2%, $n=54$) 小头畸形 ($<$ 第三百分位数, 32.2%, $n=59$) 眼球震颤 (26.5%, $n=49$) 锥体外系征 (25.0%, $n=28$) 癫痫 (脑电图证实) (23.1%, $n=65$) 呼吸暂停 (21.9%, $n=32$) 听觉异常 (2.3%, $n=44$) | 低骨密度 (>8 年, 100%, $n=5$) 肌肉萎缩 (84.3%, $n=51$) 胃食管反流病 (79.2%, $n=48$) 房性期前收缩 (75.6%, $n=45$) 复发性 (肺部) 感染 (69.0%, $n=42$) 体重过轻 ($<-2SD$, 71.1%, $n=83$) 便秘 (58.7%, $n=63$) 收缩压升高 (53.2%, $n=47$) 排汗增多 (48.3%, $n=60$) 身材矮小 ($<-2SD$, 40.3%, $n=67$) 室性期前收缩 (42.2%, $n=45$) 静息状态下心动过速 (31.3%, $n=64$) 主动脉根部扩张 (26.9%, $n=26$) 舒张压升高 (36.2%, $n=47$) 性成熟延迟 (>8 年, 26.3%, $n=19$) 心脏传导异常 (18.0%, $n=50$) 隐睾 (18.4%, $n=49$) QTc 间期延长 (7.7%, $n=39$) 室上性心动过速 (4.2%, $n=48$) (非持续性) 室性心动过速 (4.2%, $n=48$) 房颤 (2.1%, $n=48$) | 头部控制 (24.7%, $n=77$) 语言 (至少 1 个词) (6.6%, $n=76$) 独立坐姿 (7.7%, $n=78$) 独立行走 (5.2%, $n=77$) | T_3 升高 (95.1%, $n=101$) FT_4 降低 (88.7%, $n=106$) 性激素结合球蛋白升高 (88.5%, $n=78$) 谷丙转氨酶升高 (46.2%, $n=65$) 肌酐降低 (27.8%, $n=79$) 乳酸升高 (27.3%, $n=11$) 总胆固醇降低 (18.5%, $n=65$) 谷草转氨酶升高 (19.6%, $n=56$) 肌酸激酶升高 (3.8%, $n=79$) | 解剖位置正常 (100%, $n=13$) 髓鞘形成延迟 (100%, $n=13$) 脑白质体积减少 (100%, $n=13$) 脑室周围白质损伤 (100%, $n=10$) 幕上脑室系统扩张 (100%, $n=13$) 脑外脑脊液间隙增宽 (100%, $n=13$) 低 N-乙酰天冬氨酸峰 (85.7%, $n=7$) 高胆碱峰 (85.7%, $n=7$) |

注: AHDS: Allan-Herndon-Dudley 综合征; FT_4 : 游离四碘甲状腺原氨酸; MRI: 磁共振成像; MRS: 磁共振波谱成像

现为脑甲状腺功能减退(甲减)所致的运动、认知等发育迟滞;而肝、肾、肌肉等不依赖 MCT8 转运 TH 的周围组织则暴露于高 T_3 , 呈甲状腺毒症状态。TH 在甲状腺的分泌和甲状腺外组织代谢改变, 综合导致特异性血清学变化, 甲状腺 T_4 分泌减少, T_3 及 T_4 贮留于甲状腺滤泡, 致血清 T_4 下降, 同时 I、II 型脱碘酶活性升高及 III 型脱碘酶活性降低使 T_4 向 T_3 转化增多以及 T_3 降解减少致血清 T_3 升高^[3]。

3 AHDS 治疗方案

目前的治疗方案有:经典的 TH 替代治疗及抗甲状腺药物治疗、TH 类似物治疗、基因治疗和化学伴侣治疗。

3.1 经典的 TH 替代治疗及抗甲状腺药物治疗 口服左旋 T_4 (LT_4) 和左旋 T_3 ^[9] 或 LT_4 联合丙基硫氧嘧啶 (PTU)^[10] 都没有神经或运动功能获益, 且前者可使外周甲状腺毒症进一步恶化, 后者因 PTU 存在粒细胞减少和肝毒性等严重不良反应, 在儿童中应用受限。最近第一例对 AHDS 胎儿的治疗报道^[11]: AHDS 胎儿 LT_4 羊膜腔给药, 出生后继续 LT_4 和 PTU 联合治疗, 与携带相同变异但未接受治疗的哥哥相比, 神经发育有了明显改善。

综上, 经典 LT_4 替代治疗改善 AHDS 的神经表现存在时限性(提早到胚胎期), 可能仅适用于既往生产过 AHDS 患儿的母亲(携带者)再怀孕 AHDS 胎儿的产前诊断和治疗, 对于新发变异的胎儿几乎无实施产前治疗的可能。

3.2 TH 类似物治疗 二碘甲状腺丙酸 (3, 5-diiodothyropropionic acid, DITPA) 和三碘甲状腺乙酸 (3, 5, 3'-triiodothyroacetic acid, Triac) 可不依赖 MCT8 进入细胞, 激活 TH 受体 (TR), 发挥类似 TH 作用。

3.2.1 DITPA DITPA 是 $TR\alpha/\beta$ 配体。

DITPA 治疗 AHDS 动物实验发现: (1) 有效降低血清 TSH 浓度, 减少肝脏中 I 型脱碘酶的表达, 一定程度恢复小鼠肝脏和大脑中部分 TH 靶基因的表达水平^[12]。(2) DITPA 能穿过胎盘, 调节胎鼠大脑皮质中 TH 靶基因表达^[13]。(3) 改善 MCT8 敲除斑马鱼胚胎的低髓鞘化^[14]。

经 DITPA 治疗的 AHDS 患者 T_3 和 TSH 恢复正常, 部分外周甲状腺功能亢进症状改善, 但神经系统损害未见明显改善^[15]。2021 年 9 月, 美国食品药品监督管理局批准了“DITPA 治疗 MCT8 缺陷男性婴幼儿有效性的临床试验”(ClinicalTrials.gov trial

NCT04143295-Rescue of infants with MCT8 deficiency. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04143295>), 未来可能会有更明确的疗效发布。

3.2.2 Triac Triac 是 TH 的天然代谢物, 完全保留与 T_3 受体的亲和力。

Triac 治疗 AHDS 动物实验发现: (1) Triac 使 AHDS 小鼠 (*MCT8/Oatp1c1* 双敲除) 异常的脑发育正常化; 低剂量改善、高剂量完全恢复小鼠浦肯野细胞异常发育^[16]。(2) 改善 MCT8 缺陷斑马鱼异常神经发育^[14] 和 MCT8 缺陷鸡小脑浦肯野细胞发育^[17]。

2019 年荷兰学者进行的 Triac 临床试验结果发现: 46 例 AHDS 患者使用 Triac 治疗 12 个月, 外周甲状腺毒症明显缓解, 表现为体重增加, 血清 T_3 浓度降低, 收缩压和静息心率逐渐恢复正常, 房性期前收缩次数大大减少; 重要的是, 4 岁前启动治疗对患者运动功能有所改善; 除轻微出汗和烦躁症状外, 患者对 Triac 耐受性良好^[18]。2022 年该团队进一步证实, 67 例 AHDS 患者在长达 6 年的 Triac 治疗后, 外周 TH 毒症得到了明显改善^[19]。目前一项“Triac 对婴幼儿神经发育结局的影响”的 2 期临床试验 (NCT02396459) 正在进行, 未来将揭示 Triac 是否能改善 AHDS 患者异常神经发育^[19]。

另外, Triac 在甲状腺癌^[20] 和 $TR\beta$ 突变的甲状腺激素抵抗综合征^[21] 患者治疗中有较高的安全性和耐受性, 较 DITPA 有一定优势, 成为治疗 AHDS 最有前景的药物。

3.2.3 其他 TH 类似物 为进一步增强药物向 AHDS 患者脑的传递, 其他 TH 类似物如合成的甲状腺素 sobetirome (也称为 GC-1) 及其前药 Sob-AM2 也在研究中。

3.3 恢复 MCT8 蛋白功能的治疗

3.3.1 基因治疗 AHDS 是一种单基因病, 基因治疗可以恢复 MCT8 生理功能, 理论上为最佳的治疗方法。第一个基因治疗动物实验, 对新生 *MCT8*^{-/-} 小鼠分别经脑室和静脉注射 AAV9-hMCT8, 发现脑室给药比静脉更能促进 MCT8 在脑内的表达, 但仅静脉给药增加了脑内 T_3 含量, 恢复 T_3 靶基因的表达^[22]。由于 *MCT8*^{-/-} 小鼠不表现神经损伤, Liao 等^[23] 在 *MCT8/Oatp1c1* 双敲除 AHDS 小鼠出生后 30 d 静脉注射 AAV9-hMCT8, 发现 MCT8 可在中枢神经系统和肝脏中长时间表达, 恢复了大脑 T_3 含量, 运动能力和认知表现得以改善。此外, Zada

等^[14]在 *MCT8*^{-/-} 斑马鱼中上调 *MCT8*-tagRFP 融合蛋白使得幼体异常髓鞘发育正常化。在 AHDS 动物模型中,基因治疗具有恢复神经系统功能的潜力,但 *MCT8* 在不同组织中的表达遵循不同的时空模式,基因治疗是否会导致细胞在某些发育阶段暴露于过量的 TH 以及基因传递策略、安全性评估等实际应用问题都需要更深入的研究,临床应用可能需要更长的时间。

3.3.2 伴侣分子 伴侣分子能提高突变蛋白稳定性、促进膜定位,成为恢复 *MCT8* 蛋白生理功能的又一治疗策略。目前体外实验已证实,伴侣分子能够稳定多种突变体 (*MCT8*^{delF501}、*MCT8*^{L568P}、*MCT8*^{L434W}、*MCT8*^{R445C}、*MCT8*^{L492P}、*MCT8*^{S290F}、*MCT8*^{S194F} 和 *MCT8*^{L291R/L223R}) 的定位和活性,恢复细胞对 T_3 的摄取。其主要适用于具有残存转运功能、临床表现较轻的变异类型^[24]。由于伴侣分子并不专门针对 *MCT8* 突变体,从组织的穿透性、药物的耐受性和可能具有较高脱靶效应等方面限制了伴侣分子的临床应用。

4 总结与展望

AHDS 的早期诊断和治疗至关重要,对不明原因发育迟缓患儿应进行基因和全面甲功检测,最佳的治疗目标是同时改善脑甲减所致的神经功能障碍和周围组织的甲状腺毒症。 LT_4 联合 PTU、TH 类似物 DITPA 和 Triac 治疗已经应用于临床,可以改善 AHDS 患者血清学异常和外周甲状腺毒症;但仅 LT_4 产前羊膜腔治疗及联合 PTU 产后治疗和 Triac 治疗可能对神经表型有效;旨在恢复 *MCT8* 转运功能的基因替代和伴侣分子治疗尚未应用到 AHDS 患者中。

临床医生对携带 *MCT8* 变异且有生育要求的妇女应特别关注:提供 AHDS 相关的遗传咨询;妊娠早期检测胎儿性别,对男胎进行产前 *SLC16A2* 基因检测;整个备孕期、孕期及生后半年内,应密切监测母体甲功及胎儿/婴幼儿发育状况,尽早发现异常,及时干预和治疗^[25]。

目前,我国报道的 AHDS 均为病例报告,缺乏患病率等疾病的基础特征数据,未来应加强该内分泌罕见病的基础、临床和流行病学研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation [J]. *Lancet*, 2004, 364 (9443) : 1435-1437. DOI: 10. 1016/S0140-6736(04) 17226-7.
- [2] Groeneweg S, van Geest FS, Abaci A, et al. Disease characteristics of *MCT8* deficiency: an international, retrospective, multicentre cohort study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8 (7) : 594-605. DOI: 10. 1016/S2213-8587(20) 30153-4.
- [3] Groeneweg S, van Geest FS, Peeters RP, et al. Thyroid hormone transporters [J]. *Endocr Rev*, 2020, 41 (2) : bnz008. DOI: 10. 1210/endrev/bnz008.
- [4] 辛庆刚, 赵澎, 蔡春泉, 等. 一个导致 Allan-Herndon-Dudley 综合征的 *SLC16A2* 基因新突变 [J]. *天津医药*, 2020, 48 (2) : 132-136. DOI: 10. 11958/2019176.
- [5] 邹品芳, 黄彦臻, 黄中燕, 等. *SLC16A2* 基因变异一例报道并文献复习 [J]. *中华脑科疾病与康复杂志 (电子版)*, 2020, 10 (3) : 183-186. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 2095-123X. 2020. 03. 012.
- [6] 陆芬, 张丽, 汤健, 等. Allan-Herndon-Dudley 综合征 4 例并文献复习 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2022, 37 (7) : 532-536. DOI: 10. 19538/j. ek2022070613.
- [7] 殷文哈, 马彩云, 吕楠. *SLC16A2* 基因新发变异致 Allan-Herndon-Dudley 综合征 1 例 [J]. *中国临床案例成果数据库*, 2022, 4 (1) : E02722-E02722. DOI: 10. 3760/cma. j. cmcr. 2022. e02722.
- [8] Zhang Q, Yang Q, Zhou X, et al. Characteristics of Allan-Herndon-Dudley syndrome in Chinese children: identification of two novel pathogenic variants of the *SLC16A2* gene [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 1050023. DOI: 10. 3389/fped. 2022. 1050023.
- [9] Zung A, Visser TJ, Uitterlinden AG, et al. A child with a deletion in the monocarboxylate transporter 8 gene: 7-year follow-up and effects of thyroid hormone treatment [J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165 (5) : 823-830. DOI: 10. 1530/EJE-11-0358.
- [10] Wémeau JL, Pigeyre M, Proust-Lemoine E, et al. Beneficial effects of propylthiouracil plus L-thyroxine treatment in a patient with a mutation in *MCT8* [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (6) : 2084-2088. DOI: 10. 1210/jc. 2007-2719.
- [11] Refetoff S, Pappa T, Williams MK, et al. Prenatal treatment of thyroid hormone cell membrane transport defect caused by *MCT8* gene mutation [J]. *Thyroid*, 2021, 31 (5) : 713-720. DOI: 10. 1089/thy. 2020. 0306.
- [12] Di Cosmo C, Liao XH, Dumitrescu AM, et al. A thyroid hormone analog with reduced dependence on the monocarboxylate transporter 8 for tissue transport [J]. *Endocrinology*, 2009, 150 (9) : 4450-4458. DOI: 10. 1210/en. 2009-0209.
- [13] Ferrara AM, Liao XH, Gil-Ibáñez P, et al. Placenta passage of the thyroid hormone analog DITPA to male wild-type and *Mct8*-deficient mice [J]. *Endocrinology*, 2014, 155 (10) : 4088-4093. DOI: 10. 1210/en. 2014-1085.
- [14] Zada D, Tovim A, Lerer-Goldshtein T, et al. Pharmacological treatment and BBB-targeted genetic therapy for *MCT8*-dependent hypomyelination in zebrafish [J]. *Dis Model Mech*, 2016, 9 (11) : 1339-1348. DOI: 10. 1242/dmm. 027227.
- [15] Verge CF, Konrad D, Cohen M, et al. Diiodothyropropionic acid (DITPA) in the treatment of *MCT8* deficiency [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (12) : 4515-4523. DOI: 10. 1210/jc. 2012-2556.
- [16] Kersseboom S, Horn S, Visser WE, et al. In vitro and mouse stud-

- ies supporting therapeutic utility of triiodothyroacetic acid in MCT8 deficiency [J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28 (12) : 1961-1970. DOI: 10. 1210/me. 2014-1135.
- [17] Delbaere J, Vancamp P, Van Herck SL, et al. MCT8 deficiency in Purkinje cells disrupts embryonic chicken cerebellar development [J]. *J Endocrinol*, 2017, 232 (2) : 259-272. DOI: 10. 1530/JOE-16-0323.
- [18] Groeneweg S, Peeters RP, Moran C, et al. Effectiveness and safety of the tri-iodothyronine analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency: an international, single-arm, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7 (9) : 695-706. DOI: 10. 1016/S2213-8587 (19) 30155-X.
- [19] van Geest FS, Groeneweg S, van den Akker ELT, et al. Long-term efficacy of T₃ analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency: a real-life retrospective cohort study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107 (3) : e1136-e1147. DOI: 10. 1210/clinem/dgab750.
- [20] Groeneweg S, Peeters RP, Visser TJ, et al. Triiodothyroacetic acid in health and disease [J]. *J Endocrinol*, 2017, 234 (2) : R99-R121. DOI: 10. 1530/JOE-17-0113.
- [21] Groeneweg S, Peeters RP, Visser TJ, et al. Therapeutic applications of thyroid hormone analogues in resistance to thyroid hormone (RTH) syndromes [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 458: 82-90. DOI: 10. 1016/j. mce. 2017. 02. 029.
- [22] Iwayama H, Liao XH, Braun L, et al. Adeno associated virus 9-based gene therapy delivers a functional monocarboxylate transporter 8, improving thyroid hormone availability to the brain of Mct8-deficient mice [J]. *Thyroid*, 2016, 26 (9) : 1311-1319. DOI: 10. 1089/thy. 2016. 0060.
- [23] Liao XH, Avalos P, Shelest O, et al. AAV9-MCT8 delivery at juvenile stage ameliorates neurological and behavioral deficits in a mouse Model of MCT8-deficiency [J]. *Thyroid*, 2022, 32 (7) : 849-859. DOI: 10. 1089/thy. 2022. 0034.
- [24] Braun D, Schweizer U. The chemical chaperone phenylbutyrate rescues MCT8 mutations associated with milder phenotypes in patients with Allan-Herndon-Dudley syndrome [J]. *Endocrinology*, 2017, 158 (3) : 678-691. DOI: 10. 1210/en. 2016-1530.
- [25] Ramos HE, Morandini M, Carré A, et al. Pregnancy in women heterozygous for MCT8 mutations: risk of maternal hypothyroxinemia and fetal care [J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164 (2) : 309-314. DOI: 10. 1530/EJE-10-0679.

(收稿日期: 2022-09-26)

(上接第 335 页)

- [5] Yu Y, Wu J. Presence of metabolic syndrome and thyroid nodules in subjects with colorectal polyps [J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e927935. DOI: 10. 12659/MSM. 927935.
- [6] Takao M, Yamaguchi T, Eguchi H, et al. APC germline variant analysis in the adenomatous polyposis phenotype in Japanese patients [J]. *Int J Clin Oncol*, 2021, 26 (9) : 1661-1670. DOI: 10. 1007/s10147-021-01946-4.
- [7] Kemp Bohan PM, Mankaney G, Vreeland TJ, et al. Chemoprevention in familial adenomatous polyposis: past, present and future [J]. *Fam Cancer*, 2021, 20 (1) : 23-33. DOI: 10. 1007/s10689-020-00189-y.
- [8] Yehia L, Eng C. The "APCs" of PTCs: adenomatous polyposis syndrome and the thyroid [J]. *Thyroid*, 2020, 30 (3) : 355-356. DOI: 10. 1089/thy. 2020. 0109.
- [9] Monachese M, Mankaney G, Lopez R, et al. Outcome of thyroid ultrasound screening in FAP patients with a normal baseline exam [J]. *Fam Cancer*, 2019, 18 (1) : 75-82. DOI: 10. 1007/s10689-018-0097-z.
- [10] Teramae S, Muguruma N, Okamoto K, et al. Cancer risk and genotype-phenotype correlation in Japanese patients with Cowden syndrome [J]. *Int J Clin Oncol*, 2022, 27 (4) : 639-647. DOI: 10. 1007/s10147-022-02116-w.
- [11] Innella G, Miccoli S, Colussi D, et al. Colorectal polyposis as a clue to the diagnosis of Cowden syndrome: report of two cases and literature review [J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 218: 153339. DOI: 10. 1016/j. prp. 2020. 153339.
- [12] Smerdel MP, Skytte AB, Jelsig AM, et al. Revised Danish guidelines for the cancer surveillance of patients with Cowden syndrome [J]. *Eur J Med Genet*, 2020, 63 (5) : 103873. DOI: 10. 1016/j. ejmg. 2020. 103873.
- [13] Baran JA, Tsai SD, Isaza A, et al. The clinical spectrum of PTEN hamartoma tumor syndrome: exploring the value of thyroid surveillance [J]. *Horm Res Paediatr*, 2020, 93 (11-12) : 634-642. DOI: 10. 1159/000515731.
- [14] Khare A, Burke CA, Heald B, et al. Endoscopic findings in patients with PTEN hamartoma tumor syndrome undergoing surveillance [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2022, 56 (3) : e183-e188. DOI: 10. 1097/MCG. 0000000000001580.
- [15] Kasprzak A. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) signaling in glucose metabolism in colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (12) : 6434. DOI: 10. 3390/ijms22126434.
- [16] 秦逸, 王海鹏, 宋宝, 等. 胰岛素抵抗及糖脂代谢相关分子与结直肠息肉的关系 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43 (5) : 553-562. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112152-20210219-00146.
- [17] Sasaki Y, Takeda H, Sato T, et al. Increased levels of serum glucose-dependent insulinotropic polypeptide as a novel risk factor for human colorectal adenoma [J]. *Metabolism*, 2011, 60 (9) : 1253-1258. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2011. 01. 007.
- [18] Can M, Kocabaş M, Karakose M, et al. Thyroid nodules in patients with acromegaly: frequency according to the ACR TI-RADS classification and its relationship with disease activity [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2021, 129 (12) : 931-936. DOI: 10. 1055/a-1500-4591.
- [19] Zhang C, Gao X, Han Y, et al. Correlation between thyroid nodules and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 730279. DOI: 10. 3389/fendo. 2021. 730279.
- [20] Răcățăianu N, Leach NV, Bolboacă SD, et al. Interplay between metabolic and thyroid parameters in obese pubertal children. Does visceral adipose tissue make the first move? [J]. *Acta Clin Belg*, 2021, 76 (1) : 40-48. DOI: 10. 1080/17843286. 2019. 1660021.

(收稿日期: 2022-03-27)