

基因突变对嗜铬细胞瘤/副神经节瘤 临床特征及预后的影响

刘海春 高洪波 李贇 李隆敏 邵玉军

北京核工业医院核素诊疗中心, 北京 102413

通信作者: 李贇, Email: 1342950009@qq.com

【摘要】 目的 分析基因突变对嗜铬细胞瘤/副神经节瘤 (PPGL) 患者的临床特征及预后的影响。**方法** 回顾性分析北京核工业医院 2019 年 1 月至 2022 年 6 月收治的 PPGL 患者的临床特征、无进展生存期 (PFS) 在是否存在基因突变方面的差异。**结果** PPGL 患者临床表现多样, 以高血压最常见 (78%)。26 例 (51%) 患者出现基因突变, 类型以 *SDHB* 最多 (62%); 具有基因突变患者中有 20 例 (77%) 有高血压。是否具有基因突变在年龄方面差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。有基因突变组患者的中位 PFS (27 个月) 短于无基因突变组 (80 个月), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** PPGL 患者无论有无基因突变其临床表现以高血压最为常见, 临床症状多样, 缺乏特异性。基因突变以 *SDHB* 最为常见, 具有基因突变的患者年龄相对较轻, 并且出现疾病进展速度较快。

【关键词】 嗜铬细胞瘤; 副神经节瘤; 临床特征; 基因突变; *SDHB* 基因突变

基金项目: 北京核工业医院院长基金项目 (yzjj-2017-001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20221029-10044

Effect of gene mutations on clinical features and prognosis of pheochromocytoma/paraganglioma

Liu Haichun, Gao Hongbo, Li Yun, Li Longmin, Shao Yujun. Department of Radionuclide Treatment Center, Beijing Nuclear Industry Hospital, Beijing 102413, China

Corresponding author: Li Yun, Email: 1342950009@qq.com

【Abstract】 Objective To summarize the genetic mutation and clinical features of pheochromocytoma/paraganglioma (PPGL) patients. **Methods** The clinical characteristics and progression-free survival (PFS) of PPGL patients admitted to Beijing Nuclear Industry Hospital from January 2019 to June 2022 were retrospectively analyzed, and the differences in clinical characteristics and PFS of patients with or without gene mutation of PPGL were compared respectively. **Results** The clinical manifestations of PPGL patients were varied, with hypertension being the most common manifestation (78%). A total of 26 patients (51%) had genetic mutations with *SDHB* being the most common type (62%), and 20 patients (77%) with genetic mutations had hypertension. The age of patients was analyzed according to whether there was gene mutation, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The median PFS of patients with genetic mutation (27 months) was shorter than that of patients without genetic mutation (80 months); the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The most common clinical manifestations of PPGL patients with or without genetic mutation are hypertension. PPGL have diverse clinical symptoms and lack of specificity. *SDHB* mutations are most common, and patients with these mutations are relatively young and develop disease at a faster rate.

【Keywords】 Pheochromocytoma; Paraganglioma; Clinical features; Gene mutation; *SDHB* gene mutation

Fund program: President's Fund Project of Beijing Nuclear Industry Hospital (yzjj-2017-001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20221029-10044

嗜铬细胞瘤 (pheochromocytoma, PCC) 是起源于肾上腺髓质, 副神经节瘤 (paraganglioma, PGL) 是起源于肾上腺外的交感神经链或副交感神经链并具

有激素分泌功能的神经内分泌肿瘤, PCC 肿瘤位于肾上腺, PGL 肿瘤位于胸、腹部和盆腔的脊椎旁交感或副交感神经链, 二者合称嗜铬细胞瘤和副神经

节瘤(pheochromocytoma and paraganglioma, PPGL)^[1]。80%~85%的PPGL是嗜铬细胞瘤,而15%~20%是副神经节瘤^[2]。PPGL的患病率约为6/1 000 000^[3]。5%的肾上腺偶发瘤被证明是嗜铬细胞瘤^[4]。PPGL的临床表现较为多样,除了持续性或阵发性高血压和典型的头痛、心悸和大汗三联征外,PPGL还可能出现各种其他体征和症状。PPGL的发生与致病基因突变有关,约50%的PPGL患者有基因突变。在过去的二十年里,已经发现超过20个基因与PPGL的发展有关。因此,建议对所有PPGL患者进行基因检测^[5]。许多研究中显示的基因型-表型相关性通常决定了该疾病的临床表现。本研究通过回顾性分析PPGL患者的基因突变对其临床特征及预后的影响,总结其特点,为临床诊断治疗提供帮助。

1 材料与方法

1.1 对象 纳入2019年1月至2022年6月在北京核工业医院就诊时具有病理明确诊断为PPGL患者51例。所有患者均经二代测序检测是否具有基因突变。上述病例资料均已获取患者知情同意。

1.2 方法 采用回顾性分析方法,收集并总结分析51例具有基因检测的PPGL患者的性别、年龄、家族史(直系亲属中是否有确诊PPGL)、发病时的临床表现、肿瘤大小、TNM分期(2017 AJCC第八版)、是否手术、分化程度(GAPP评分)、基因突变情况、实验室检查儿茶酚胺及复发转移部位。出院后采用电话及门诊随访方式,所有病例均随访至2022年8月。

1.3 统计学分析 使用SPSS23.0统计学软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料用四分位数 $M(P25, P75)$ 表示;计量资料的组间比较采用独立样本 t 检验或Mann-Whitney U检验;计数资料描述例数与百分比;计数资料的组间比较采用卡方检验;用Kaplan-Meier法绘制不同组患者的无进展生存期(PFS)生存曲线, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 嗜铬细胞瘤/副神经节瘤的临床特点 入组患者一共51例,PCC 28例,PGL 23例,男性24例(PCC 15例,PGL 9例),女性27例(PCC 13例,PGL 14例),初诊时平均年龄33岁(10~62岁),有5例直系亲属有PPGL(PCC 3例,PGL 2例)。入组患者临床表现中高血压最多见(PCC 23例,PGL 17例),此外有头痛、心悸、多汗、恶心、呕吐、腹痛、乏力、潮红、视力模糊等一种或以上症状者44例(PCC 25例,PGL 19例),典型三联征22例(PCC 12例,PGL 10例)。患者肿瘤大小在3.0~13.7 cm,并且

有26例(PCC 11例,PGL 15例)患者存在基因突变。有9例(PCC 4例,PGL 5例)患者因疾病发现时已处于全身多部位转移,无法行手术切除。此外,在随访时间内9例(PCC 3例,PGL 6例)患者未出现新的复发转移。

2.2 是否具有基因突变患者的临床特征比较 是否具有基因突变两组在性别、高血压、临床症状、典型三联征、肿瘤大小、PPGL类型、TNM分期、分化程度、复发转移部位(淋巴结、其他部位)、24 h尿儿茶酚胺(去甲肾上腺素、多巴胺、肾上腺素)比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),而在年龄方面,有无基因突变差异具有统计学意义($P < 0.05$),具有基因突变组患者发病年龄较低(表1)。

2.3 不同突变基因PPGL患者的临床特征差异 26例基因突变患者中,16例患者SDHB突变,2例患者SDHD突变,2例患者SDHA突变,并且其中1例患者也同时KIF1B突变,4例患者RET突变,2例VHL基因突变。具有基因突变患者的年龄在11~58岁,临床表现高血压、头痛、大汗、心悸、恶心/呕吐、腹痛、潮红、乏力、血糖异常表现不一。具有SDHB、SDHD、SDHA基因突变患者中分别有3例、1例、1例患者初诊时全身多发转移,未行手术切除,因此病理分化程度不详。此外,除了SDHB基因突变患者中有3例在随访期间内未出现新发复发转移,余下所有具有基因突变患者均出现了复发转移(表2)。

2.4 有无基因突变患者PFS差异 随访时间为2~187个月,中位随访时间45个月,随访截止时间为2022年8月30日。在随访过程中,有9例患者出现了截尾数据,有基因突变组3例截止随访时间未出现复发转移,无基因突变组6例截止随访时间未出现复发转移。

在PFS差异分析方面,有基因突变组患者中位PFS[(27.00 \pm 11.35)月]短于无基因突变组[(80.00 \pm 26.60)月],差异有统计学意义($\chi^2 = 4.921, P < 0.05$),见图1。

3 讨论

PPGL是罕见的神经内分泌肿瘤,它的各种症状和体征主要反映了肿瘤产生和分泌的儿茶酚胺的血流动力学和代谢作用^[6]。临床表现以高血压最为常见,可能是持续性或阵发性。本研究中PPGL患者无论是否具有基因突变其最常见症状也是高血压(78%)。一些PPGL患者也会出现头痛、大汗、心悸。最近的一项荟萃分析表明,头痛、心悸和出汗的发生率分别为60%、59%和52%^[7]。在本研究中,除高血压外,头痛、大汗、心悸也为常见临床表现,44%患者有典型三联征表现。因此,在临床

表 1 有无基因突变患者的临床病理特征比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$, $M(P25, P75)$]

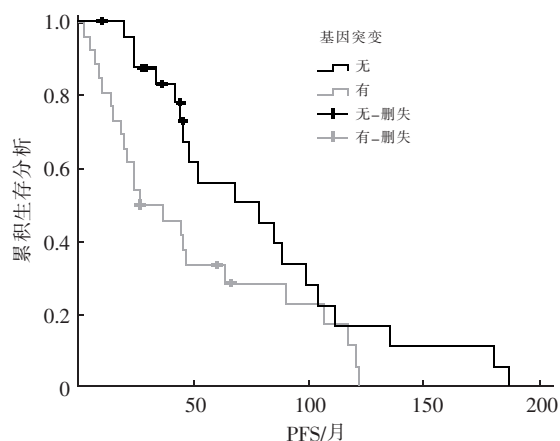
变量	有基因突变($n=26$)	无基因突变($n=25$)	χ^2/t	P 值
性别(男/女)	11(42%)/15(58%)	13(52%)/12(48%)	0.481	0.488 ^a
年龄(岁)	29.35±12.33	37.64±12.20	2.413	0.020 ^b
高血压(有/无)	20(77%)/6(23%)	20(80%)/5(20%)	0.071	0.789 ^a
症状(有/无)	23(88%)/3(12%)	21(84%)/4(16%)	0.003	0.955 ^a
三联症(有/无)	8(31%)/18(69%)	13(52%)/12(48%)	2.372	0.124 ^a
肿瘤大小(cm)	7.38±2.34	7.61±3.29	0.284	0.777 ^b
PPGL 类型(PCC/PGL)	11(42%)/15(58%)	17(68%)/8(32%)	3.398	0.065 ^a
TNM 分期(Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ)	8(31%)/10(38%)/8(31%)	14(56%)/4(16%)/7(28%)	4.256	0.119 ^a
分化程度(高/中/低)	6(23%)/7(27%)/8(31%)	7(28%)/7(28%)/7(28%)	0.144	0.931 ^a
复发转移部位(淋巴结/其他)	10(38%)/23(88%)	15(60%)/19(76%)	1.366	0.242 ^a
NE(ug/24 h)	129.03(31.59, 402.64)	349.02(22.50, 634.12)	-1.093	0.274 ^c
E(ug/24 h)	6.78(4.77, 17.49)	12.74(3.96, 17.64)	-0.725	0.468 ^c
多巴胺(ug/24 h)	280.49(152.01, 490.91)	244.76(130.35, 485.23)	-0.283	0.777 ^c

注:PPGL:嗜铬细胞瘤和副神经节瘤的合称;PCC:嗜铬细胞瘤;PGL:副神经节瘤;NE:去甲肾上腺素;E:肾上腺素;^a为卡方检验;^b为独立样本 t 检验;^c为 Mann-Whitney U 检验;分化程度此分组中因部分患者未行手术切除,分化程度不详,因此部分患者无分化程度数据

表 2 不同突变基因 PPGL 患者的临床特征 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

变量	<i>SDHB</i> ($n=16$)	<i>SDHD</i> ($n=2$)	<i>SDHA</i> ($n=2$)	<i>RET</i> ($n=4$)	<i>VHL</i> ($n=2$)	<i>KIF1B</i> ($n=1$)
性别(男/女)	8/8	1/1	1/1	1/3	0/2	1/0
年龄(岁)	25.44±12.81	39.50±6.50	33.00±8.00	36.5±10.31	32.5±0.50	40
临床表现						
高血压	11	2	2	3	2	1
三联症状	6	0	0	2	1	0
恶心/呕吐	4	0	0	1	0	0
腹痛	3	0	0	0	1	0
潮红	1	0	1	0	0	0
乏力	4	0	0	1	1	0
视物模糊	2	0	0	1	0	0
血糖异常	2	1	2	1	1	1
PGL/PCC	4/12	2/0	1/1	3/1	1/1	1/0
肿瘤大小(cm)	7.90±2.60	6.75±1.25	8.80±0.20	6.53±0.95	4.10±0.10	9.00
TNM(Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ)	6/4/6	1/0/0	0/1/1	2/2/0	0/2/0	0/1/0
分化(高/中/低)	3/5/5	1/0/0	0/0/1	2/1/1	0/1/1	0/0/1
转移(是/否)	13/3	1/1	2/0	4/0	2/0	1/0

注:PPGL:嗜铬细胞瘤和副神经节瘤的合称;PCC:嗜铬细胞瘤;PGL:副神经节瘤



注:PFS:无进展生存期

图 1 有无基因突变组的 PFS 生存曲线

上当高血压患者出现头痛、心悸和大汗典型三联征时应立即怀疑 PPGL。其他一些非特异性症状包括严重焦虑、颤抖、恶心、呕吐、虚弱、疲劳、呼吸困难、

体重减轻(由儿茶酚胺诱导的糖原分解和脂肪分解引起)、发作期间的视物模糊和乏力、发作后的多尿、不明原因发热(代谢亢进状态)和便秘、肿瘤相关性疼痛^[8-9]。随着医疗条件的提高,越来越多的 PPGL 患者是被偶然发现的,本身没有 PPGL 的临床表现。本研究中有 7 例患者是偶发瘤,体检发现或是因其他检查发现。

目前研究显示,PPGL 是遗传性最高的肿瘤,约 50% 患者有基因突变。一般来说,PPGL 的基因突变在肿瘤中的基因表达谱方面分为两大类:Ⅰ类包括 *VHL*、*SDHx*、*IDH*、*EPAS1*、*MDH2*、*PHD2* 和 *FH* 基因,它们导致缺氧通路的激活和缺氧诱导因子-1 α 的积累,从而导致血管内皮生长因子及其受体的高表达;Ⅱ类涉及 *RET*、*NFI*、*MAX* 和 *TMEM127* 基因,这些基因与激酶信号通路的异常激活有关,如磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)-Akt-雷帕霉素靶蛋白

(mTOR)通路。I 类基因突变的患者比 II 类基因突变的患者发病年龄更早,去甲肾上腺素水平更高^[10]。某些基因突变引起的 PPGL 常常是遗传综合征的一部分,基因诊断有利于综合征中 PPGL 以外疾病的早期发现,也有利于家族成员中该遗传综合征的早期诊断。因此,新版专家共识再次强调所有的 PPGL 患者均应到正规实验室进行基因检测^[11]。本研究有 26 例患者出现基因突变,25 例未出现基因突变。突变基因分别为 *VHL*, *SDHB*, *SDHD*, *SDHA*, *RET* 和 *KIF1B*,其中以 *SDHB* 最多(62%)。具有基因突变的患者最常见临床表现也是(77%)高血压,此外头痛、大汗、心悸也是常见临床表现。为了进一步明确是否具有基因突变患者临床特征的差异,本研究进行了相关临床特征的对比,结果表明两组在性别、高血压、临床症状、典型三联征、肿瘤大小、PPGL 类型、TNM 分期、分化程度、复发转移部位、24 h 尿儿茶酚胺之间差异无统计学意义(P 均 >0.05),而在年龄方面,具有基因突变组患者的发病年龄较低($P<0.05$)。因此,PPGL 的临床特征及疾病进展预后情况不仅取决于肿瘤产生和分泌的儿茶酚胺,基因方面也是一个重要原因。

大多数 PPGL 是非转移性的,不会危及生命,但是,大约 15%~20% 的患者最终会发生转移^[12-13]。出现转移时间可能在最初诊断后数月甚至数十年内^[14],而且对于转移性 PPGL 患者,5 年生存率低于 50%。在本研究中有 42 例(82%)患者的初诊后 2~187 个月出现复发转移。有趣的是,本研究通过对有无基因突变组 PFS 对比分析发现有基因突变组患者 PFS 短于无基因突变组($P<0.05$)。鉴于 PPGL 的转移潜力和转移出现时间的不可预测性,2020 年 PPGL 诊疗专家共识建议 PPGL 患者需终身随访,推荐每年至少复查 1 次,有基因突变、转移性 PPGL 患者应 3~6 个月随访 1 次^[15]。对于复发转移的 PPGL 的治疗,目前主要包括放射性核素治疗、化疗和靶向治疗,以及局部治疗,如放疗、消融和栓塞^[16-19]。然而目前仍然缺乏可以验证这些治疗方法在临床实践中的有效性的对照研究,转移性 PPGL 的治疗仍是较大的难题。在本研究中由于我们的病例数相对较少,临床数据不够全面,未进一步对各个不同基因突变患者的临床特征进行对比分析,今后需要更多病例及更为完善的临床资料,来进一步明确 PPGL 的临床特征及基因突变的相关性,以期 PPGL 精准化诊疗提供一定帮助。

总之,PPGL 患者无论有无基因突变其临床表

现以高血压最为常见,并且临床症状多样,缺乏特异性。在基因突变中以 *SDHB* 最为常见,具有基因突变患者年龄相对较轻,疾病出现进展速度较快,临床需密切关注。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Tevosian SG, Ghayee HK. Pheochromocytomas and paragangliomas[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2019, 48(4): 727-750. DOI:10.1016/j.ecl.2019.08.006.
- [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] Berends AMA, Buitenwerf E, de Krijger RR, et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: a nationwide study and systematic review[J]. Eur J Intern Med, 2018, 51: 68-73. DOI:10.1016/j.ejim.2018.01.015.
- [4] Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on adrenal tumors of the Italian society of endocrinology[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(2): 637-644. DOI:10.1210/jcem.85.2.6372.
- [5] Buffet A, Venisse A, Nau V, et al. A decade (2001-2010) of genetic testing for pheochromocytoma and paraganglioma[J]. Horm Metab Res, 2012, 44(5): 359-366. DOI:10.1055/s-0032-1304594.
- [6] Pappachan JM, Tun NN, Arunagirinathan G, et al. Pheochromocytomas and Hypertension[J]. Curr Hypertens Rep, 2018, 20(1): 3. DOI:10.1007/s11906-018-0804-z.
- [7] Soltani A, Pourian M, Davani BM. Does this patient have Pheochromocytoma? a systematic review of clinical signs and symptoms[J]. J Diabetes Metab Disord, 2016, 15: 6. DOI: 10.1186/s40200-016-0226-x.
- [8] Thosani S, Ayala-Ramirez M, Román-Gonzalez A, et al. Constipation: an overlooked, unmanaged symptom of patients with pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173(3): 377-387. DOI:10.1530/EJE-15-0456.
- [9] 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.
- [10] Ma X, Ling C, Zhao M, et al. Mutational profile and potential molecular therapeutic targets of pheochromocytoma[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 921645. DOI:10.3389/fendo.2022.921645.
- [11] 中华医学会内分泌学分会.嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗专家共识(2020版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(9): 737-750. DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20200629-00482.
- [12] Goncalves J, Lussey-Lepoutre C, Favier J, et al. Emerging molecular markers of metastatic pheochromocytomas and paragangliomas[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2019, 80(3): 159-162. DOI: 10.1016/j.ando.2019.04.003.

(下转第 412 页)

1411. DOI:10.1172/JCI44442.
- [9] Szendroedi J, Yoshimura T, Phielix E, et al. Role of diacylglycerol activation of PKC θ in lipid-induced muscle insulin resistance in humans[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(26):9597-9602. DOI:10.1073/pnas.1409229111.
- [10] Liu L, Trent CM, Fang X, et al. Cardiomyocyte-specific loss of diacylglycerol acyltransferase 1 (DGAT1) reproduces the abnormalities in lipids found in severe heart failure[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(43):29881-29891. DOI:10.1074/jbc.M114.601864.
- [11] Akoumi A, Haffar T, Moustert M, et al. Palmitate mediated diacylglycerol accumulation causes endoplasmic reticulum stress, Plin2 degradation, and cell death in H9C2 cardiomyoblasts[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 354(2):85-94. DOI:10.1016/j.yexcr.2017.03.032.
- [12] Jayasinghe SU, Tankeu AT, Amati F. Reassessing the role of diacylglycerols in insulin resistance[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(9):618-635. DOI:10.1016/j.tem.2019.06.005.
- [13] Ni Y, Zhao L, Yu H, et al. Circulating unsaturated fatty acids delineate the metabolic status of obese individuals[J]. *EbioMedicine*, 2015, 2(10):1513-1522. DOI:10.1016/j.ebiom.2015.09.004.
- [14] Zhao X, Feng X, Zhao X, et al. How to screen and prevent metabolic syndrome in Patients of PCOS early: implications from metabolomics[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:659268. DOI:10.3389/fendo.2021.659268.
- [15] Liu ZC, Wu WH, Huang S, et al. Plasma lipids signify the progression of precancerous gastric lesions to gastric cancer: a prospective targeted lipidomics study[J]. *Theranostics*, 2022, 12(10):4671-4683. DOI:10.7150/thno.74770.
- [16] Zhou X, Mei H, Agee J, et al. Racial differences in distribution of fatty acids in prostate cancer and benign prostatic tissues[J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1):189. DOI:10.1186/s12944-019-1130-4.
- [17] Lu J, Lam SM, Wan Q, et al. High-Coverage targeted lipidomics reveals novel serum lipid predictors and lipid pathway dysregulation antecedent to type 2 diabetes onset in normoglycemic Chinese adults[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(11):2117-2126. DOI:10.2337/dc19-0100.
- [18] Zhou X, Mao J, Peng W, et al. The association of prostatic lipids with progression, racial disparity and discovery of biomarkers in prostate cancer[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(12):101218. DOI:10.1016/j.tranon.2021.101218.
- [19] Showalter MR, Berg AL, Nagourney A, et al. The emerging and diverse roles of bis(monoacylglycerol) phosphate lipids in cellular physiology and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):8067. DOI:10.3390/ijms21218067.
- [20] Grabner GF, Fawzy N, Pribasni MA, et al. Metabolic disease and ABHD6 alter the circulating bis(monoacylglycerol) phosphate profile in mice and humans[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(5):1020-1031. DOI:10.1194/jlr.M093351.
- [21] Rampanelli E, Ochodnick P, Vissers JP, et al. Excessive dietary lipid intake provokes an acquired form of lysosomal lipid storage disease in the kidney[J]. *J Pathol*, 2018, 246(4):470-484. DOI:10.1002/path.5150.
- [22] d'Avignon DA, Puchalska P, Ercal B, et al. Hepatic ketogenic insufficiency reprograms hepatic glycogen metabolism and the lipidome[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(12):e99762. DOI:10.1172/jci.insight.99762.
- [23] Eisinger K, Liebisch G, Schmitz G, et al. Lipidomic analysis of serum from high fat diet induced obese mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(2):2991-3002. DOI:10.3390/ijms15022991.
- [24] Aerts JM, Ottenhoff R, Powlson AS, et al. Pharmacological inhibition of glucosylceramide synthase enhances insulin sensitivity[J]. *Diabetes*, 2007, 56(5):1341-1349. DOI:10.2337/db06-1619.
- [25] Zhao H, Przybylska M, Wu IH, et al. Inhibiting glycosphingolipid synthesis improves glycemic control and insulin sensitivity in animal models of type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2007, 56(5):1210-1218. DOI:10.2337/db06-0719.
- [26] Boslem E, MacIntosh G, Preston AM, et al. A lipidomic screen of palmitate-treated MIN6 β -cells links sphingolipid metabolites with endoplasmic reticulum (ER) stress and impaired protein trafficking[J]. *Biochem J*, 2011, 435(1):267-276. DOI:10.1042/BJ20101867.
- [27] Yang L, Li M, Shan Y, et al. Recent advances in lipidomics for disease research[J]. *J Sep Sci*, 2016, 39(1):38-50. DOI:10.1002/jssc.201500899.

(收稿日期:2023-07-24)

(上接第 395 页)

- [13] Jimenez C, Erwin W, Chasen B. Targeted radionuclide therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: from low-specific-activity to high-specific-activity iodine-131 metaiodobenzylguanidine[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(7):1018. DOI:10.3390/cancers11071018.
- [14] Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al. European society of endocrinology clinical practice guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(5):G1-G10. DOI:10.1530/EJE-16-0033.
- [15] Varikuti S, Singh B, Volpedo G, et al. Ibrutinib treatment inhibits breast cancer progression and metastasis by inducing conversion of myeloid-derived suppressor cells to dendritic cells[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(7):1005-1013. DOI:10.1038/s41416-020-0743-8.
- [16] Mak IYF, Hayes AR, Khoo B, et al. Peptide receptor radionuclide therapy as a novel treatment for metastatic and invasive pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *Neuroendocrinology*, 2019, 109(4):287-298. DOI:10.1159/000499497.
- [17] Nölting S, Grossman A, Pacak K. Metastatic pheochromocytoma: spinning towards more promising treatment options[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2019, 127(2-03):117-128. DOI:10.1055/a-0715-1888.
- [18] Jaiswal SK, Sarathi V, Memon SS, et al. ^{177}Lu -DOTATATE therapy in metastatic/inoperable pheochromocytoma-paraganglioma[J]. *Endocr Connect*, 2020, 9(9):864-873. DOI:10.1530/EC-20-0292.
- [19] Jha A, Taïeb D, Carrasquillo JA, et al. High-specific-activity- ^{131}I -MIBG versus ^{177}Lu -DOTATATE targeted radionuclide therapy for metastatic pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(11):2989-2995. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-3703.

(收稿日期:2022-10-29)