

副神经节瘤最新研究进展

常正松¹, 张易青^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院病理科, 青海 西宁

Email: witted_fool@163.com, *zhangyiqing_zyq@sina.com

收稿日期: 2021年8月14日; 录用日期: 2021年9月6日; 发布日期: 2021年9月17日

摘要

副神经节瘤(Paraganglioma)是一种源于胚胎时期残留在体内的神经嵴源性副神经节细胞的神经内分泌肿瘤,可发生于全身各处,但在肾上腺和颈动脉体周围多见。随着研究的进展,曾被人们视为良性的副神经节瘤现被认为是一种恶性肿瘤,其复发及转移的机制成为了研究的热点。本文旨在对副神经节瘤的分类、相关基因及治疗的研究进行复习,为未来对其的更进一步研究打下相应理论基础。

关键词

副神经节瘤,嗜铬细胞瘤,SHDB,SSTR2

Recent Research Progress of Paraganglioma

Zhengsong Chang¹, Yiqing Zhang^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Pathology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Email: witted_fool@163.com, *zhangyiqing_zyq@sina.com

Received: Aug. 14th, 2021; accepted: Sep. 6th, 2021; published: Sep. 17th, 2021

Abstract

Paraganglioma is a kind of neuroendocrine tumor which derived from neural crest derived paraganglion cells remaining in the body during embryonic stage. It can induce all over the body, but it is common around the adrenal gland and carotid body. With the progress of research, paraganglioma, once regarded as benign, is now considered as a malignant tumor. The mechanism of re-

*通讯作者。

currence and metastasis has become a research hotspot. This paper aims to review the classification, related genes and treatment of paraganglioma, so as to lay a corresponding theoretical foundation for further research in the future.

Keywords

Paraganglioma, Pheochromocytoma, SDHB, SSTR2

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 副神经节瘤的分类与分期

副神经节瘤(Paraganglioma)是来源于神经嵴源性副神经节细胞的肿瘤。人胚胎中神经嵴分化为交感母细胞及嗜铬母细胞,随着胚胎的成熟,大部分嗜铬母细胞并入肾上腺髓质,另一部分的嗜铬母细胞并入交感神经节及副交感神经节[1],因此,副神经节瘤可分为以下两种:1)嗜铬细胞瘤(Pheochromocytoma),原发于肾上腺内的副神经节瘤,这种副神经节瘤最为多见。嗜铬细胞瘤可以分泌过量的儿茶酚胺,故患者常伴有高血压等症状;2)肾上腺外的肿瘤。又可根据其来源分为交感神经型和副交感神经型,其中,常发生于头颈部的副神经节瘤又被称为颈动脉体瘤(Carotid Body Tumor)。

颈动脉体瘤常发生于40~50岁成人,儿童少见,女性发病率略高于男性,而海拔2000米以上地区,女性发病率明显增加[2]。嗜铬细胞瘤常发生于20~50岁成人,约20%发生于儿童,性别无明显差异,单发病例右侧多见,家族性病例左侧多见[3]。

副神经节瘤以往被认为是一种良性肿瘤,偶尔出现复发与转移,故而又会有“恶性嗜铬细胞瘤”、“恶性颈动脉体瘤”等的名称。2017年WHO对嗜铬细胞瘤、副神经节瘤进行重新分类,认为所有的“嗜铬细胞瘤”和“副神经节瘤”均为恶性,并且用“转移性”代替原有的“恶性”[4]。目前尚无通用的共识或指南可以对副神经节瘤及嗜铬细胞瘤的预后进行较为精确的预测,而PASS评分系统与GAPP评分系统是较为常用两个预测分级系统。

PASS评分,通过对肿瘤的以下几个组织学特点分别进行评分:有无坏死、细胞密度、细胞巢形态、生长模式、核分裂像、是否侵犯周围组织(包括血管、肿物包膜及肾上腺周围组织)。以4分为分水岭,大于等于者转移、复发风险高,小于者转移、复发风险低[5]。

GAPP评分,通过对肿瘤及患者的临床及病理特点进行评分:组织学特点、细胞丰富度、粉刺型坏死、脉管及肿瘤包膜的侵犯、Ki-67增值指数、肿物是否具有内分泌功能。小于等于2分定义为高分化,3~6分定义为中分化,大于等于7分定义为低分化,肿瘤的预后情况与肿物分化程度呈正相关[6]。

2. 副神经节瘤与其相关基因

副神经节瘤的发生与发展和基因的突变有关。目前研究显示,有超过20中基因可能参与到副神经节瘤的发生,其大体可以分为以下两种类型:

第一种,导致缺氧诱导因子(Hypoxia inducible factor, HIF)功能失调的因子。HIF是一种具有转录活性的糖蛋白,普遍存在于各种细胞内,根据其分子结构不同分为HIF-1, HIF-2, HIF-3三个亚型,每种亚型均为由 α , β 亚基构成的二聚体。在正常生理条件且氧含量充足的情况下, HIF在细胞内被降解,而在

缺氧的情况下, HIF 不被降解或降解发生过程减缓, 使得其在细胞内堆积。HIF 与靶基因结合后, 会对机体产生一系列反应, 其中包括促进肿瘤组织的生长[1] [7]。VHL 基因、琥珀酸脱氢酶(SDHA、SDHB、SDHC、SDHD)、延胡索酸酯酶(fumarate hydratase, FH)等可以使细胞进入假性缺氧状态, 诱导 HIF 在细胞内的聚集, 从而导致副神经节瘤的发生。

2.1. VHL

VHL 基因(von Hippel-Lindau)是位于 3 号染色体上的一种原癌基因, 其作用是产生 VHL 蛋白, 促进肿瘤组织的发生。VHL 蛋白作为 E3 泛素连接酶复合物的组成部分, 对 HIF-1 α 、HIF-2 α 及 HIF-3 α 的降解起着决定性作用[8]。VHL 基因的突变可导致 VHL 综合征(von Hippel-Lindau disease)的产生, 这是一种以小脑和脊髓血管母细胞瘤、视网膜血管瘤、透明细胞肾癌、胰腺神经内分泌肿瘤以及胰腺、附睾和阔韧带囊肿及副神经瘤为主要表现的综合征。有研究显示, 20% 的 VHL 综合征患者可出现副神经节瘤, 并且多为肾上腺起源, 即嗜铬细胞瘤更为多见, 大多数患者可以分泌去甲肾上腺素, 引起患者血压升高[9] [10]。这项研究亦显示, 在青少年及儿童发病的副神经节瘤中, 约半数伴有 VHL 基因的突变[9]。

2.2. SDHB

琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)家族由 SDHA、SDHB、SDHC、SDHD 共同组成, 分别位于第 5 号、第 1 号、第 1 号和第 11 号染色体上, 其重要生物学功能是在氧化呼吸链中, 携带电子从 FADH 到辅酶 Q 中。任何亚基发生突变都会导致 SDH 正常生理功能产生变异, 使得琥珀酸沉积于细胞内, 引起肿瘤的发生, 有研究显示, SDHB 的变异在全部四种亚型中最为多见, 因此有学者认为对 SDHB 基因突变的检测在副神经节瘤中较为重要[12]。已有不少研究显示 SDH 家族任何一个基因的突变对副神经节瘤的发生有着重要意义[11], 更有研究显示, SDHB 基因突变的副神经节瘤患者与非 SDHB 突变的患者相比, 病人的平均发病年龄更年轻, 无进展生存期更短, 更易发生骨转移或肝转移, 肿物的 Ki-67 增值指数更高[13] [14]。故对副神经节瘤的预后进行评估中, SDHB 基因是否发生突变就成为了一个比较重要的预测因素。

2.3. HIF2A

脯氨酰羟化酶 (prolyl hydroxylase, PHD)可以羟基化 HIF-1 α 、HIF-2 α 、HIF-3 α , 使 HIF 不在细胞内沉积。如前文所说, 当 HIF 家族的各种因子沉积在细胞内时, 容易引起各种病理性改变。缺氧诱导因子 2 α (Hypoxia inducible factor-2 α , HIF-2 α)是 HIF 中突变最为频发的一个位点, 其位于 HIF-2 α 的脯氨酰基端-Pro531, 最为常见的是-Pro531 位点发生点突变[15]。当 HIF-2 α 发生突变时, 其蛋白结构发生改变, PHD 无法识别并羟化 HIF-2 α , 导致其在细胞内残留。HIF-2 α 突变即密码子 531 的突变, 有研究显示密码子 531 突变与肿瘤的发生关系密切[16]。有文章显示, HIF2A 的突变和肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)有关, 并且 Xiong [17]等人提出了细胞“瘦身”的猜想, 即脂质异常的肿瘤细胞在不产生额外 ATP 的情况下, 有效消耗脂质, 以达到抑制肿瘤进展的作用。研究发现, HIF2A 可以抑制一种使肿瘤细胞“瘦身”的 microRNA 的发生, 进一步导致脂质在 ccRCC 细胞中的凝聚, 促进肿瘤发生。这一研究给 HIF2A 带来新的研究方向, 但尚无这一机制在其他肿瘤中的相关研究。

第二种, 激酶信号通路改变。这一类基因突变通过影响涉及 PI3K/mTOR 的激酶信号通路的基因, 使得错误的信号传入细胞, 导致了肿瘤的发生。这一类型主要包括以下的几个基因的突变: RET、NF1、HRAS 等。

2.4. RET 基因

RET 基因属于原癌基因, 为一种单跨膜信号受体。RET 基因在细胞外与其配体: 胶质细胞源神经营养因

子(Glial cell line derived neurotrophic factor, GDNF)结合,使其处于活化状态,激活下游的RAS-RAF-MEK-MAPK信号通路及PI3K-AKT-mTOR信号通路。前者可以促进细胞的增殖,后者确保细胞的存活[18] [19] [20]。RET基因常在外显子10和外显子11处发生突变。RET基因突变几乎参与到每一例多发性神经内分泌瘤病2型(multiple endocrine neoplasia2, MEN-2综合征)的发病中,其中MEN-2A型更为多见,约占整个MEN-2综合征发病总数的95% [21]。MEN-2综合征以甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤及甲状旁腺功能亢进为主要症状,另有研究显示,多数MEN-2可见双侧肾上腺嗜铬细胞瘤的发病,若患者为单侧嗜铬细胞瘤,则一般在10年内可发展为双侧发病或对侧再次发病。

2.5. NF1 基因

神经纤维瘤病1型(Neurofibromatosis type 1, NF1)是由NF1基因突变而来的一种以全身牛奶咖啡斑,多发神经纤维瘤或视神经胶质瘤为症状的一种基因遗传病[22]。NF1由NF1基因突变而诱发,该基因是位于染色体17q11.2上的一个大基因,跨度约为282 kb。NF1基因编码神经纤维蛋白,而神经纤维蛋白作为一种Ras GTPase激活蛋白,通过将活性GTP结合形式转化为非活性GDP结合形式来负调节Ras途径的活性,从而发挥其生物学功能。迄今为止,在人类基因突变数据库(HGMD)中已经报道了约3600个NF1变异体,约40%为错义/无义突变[23]。NF1患者中仅1%~5%的病人会发生副神经节瘤,且绝大部分原发于肾上腺(即为嗜铬细胞瘤),其中约7%~12%的病例出现转移或复发[24]。

除上述基因外,目前还证明跨膜蛋白127(transmembrane protein 127, TMEM127)、Myc相关因子X(Myc-associated factor X, MAX)等可以通过不同的信号传导通路或免疫抑制途径对副神经节瘤的发生发展起到作用。有研究显示,副神经节瘤和嗜铬细胞瘤中,发生SDHB、TMEM127、FH等基因的突变和VHL、NF1、RET基因相比较而言,更容易发生复发、转移和肾上腺外的疾病[24]。

3. 副神经节瘤的治疗

关于副神经节瘤的治疗,手术切除目前仍然是首选的治疗方案。目前国际上比较认同的是,对待不同情况下的患者,应遵循个性化的手术治疗方法。针对通过影像学检查提示分化程度较高的嗜铬细胞瘤,微创(内镜或机器人)肾上腺切除治疗成为了其首选的治疗方式。而当肿瘤分化程度较低、肿瘤发生转移或侵袭时,开放式手术仍为首选治疗方式,因为传统的开放式手术可最大限度的保护肿瘤的完整性,防止肿瘤的破裂对于预防肿瘤的复发或转移有重要的意义,故若患者已确定发生了SDHB、TMEM127、FH等基因突变的嗜铬细胞瘤患者来说,开放式手术是首选治疗措施。嗜铬细胞瘤的术后护理亦是其围手术期处理的重要措施之一,最常见的术后并发症是低血压及低血糖。

术后低血压的发病主要由以下三个原因:1)术前残留的短效 α 阻滞剂残留导致的低血压;2)曾服用的长效 α 阻滞剂的药物作用;3)手术出血导致的血容量减低。针对这一术后并发症,最常用的是对出现症状的患者进行积极的静脉输液,提升血容量;若患者已进行充分的扩容治疗但血压尚未恢复,则需要进行血管升压药的治疗,例如去甲肾上腺素的治疗。

术后低血糖的发病机制和患者术前的该儿茶酚胺水平有关。体内的高儿茶酚胺环境容易导致胰岛 α 、 β 细胞功能抑制,导致胰岛功能下降。手术后的患者体内儿茶酚胺水平突然降低为正常水平或更低水平,而体内胰岛 α 、 β 细胞功能尚未恢复,且由于术前胰岛功能降低,机体只能通过消耗肝糖原的方式来维持血糖水平,故而能及时使用的肝糖原降低,导致术后低血糖的发生。针对这种情况,需密切监视患者的血糖水平,必要时静脉输注葡萄糖溶液维持血糖水平,直到血糖恢复正常。

在副神经节瘤被确定为恶性肿瘤后,靶向治疗或化疗就成为了一个值得继续研究的方面。生长抑素受体2(somatostatin receptor 2, SSTR2)是一种较为常见的G蛋白偶联受体,在脑、肾及很多神经内分泌肿

瘤(例如: 垂体瘤, 胰腺肿瘤)中广泛存在。当生长抑素与生长抑素受体在细胞膜上相偶联后, 产生活化的效应体, 从而介导下游的信号传导, 从而降低细胞的生物活性, 抑制其增生[25]。生长抑素受体激动剂, 可以通过模拟生长抑素来与生长抑素受体结合, 进而抑制下游细胞的增殖, 对下游细胞的凋亡起到促进作用[25]。因此, 生长抑素受体激动剂成为了部分神经内分泌肿瘤的治疗首选药物。

副神经节瘤中是否存在 SSTR2 是其是否可以使用生长抑素受体激动剂的首要条件。目前少有这方面的研究, 这也成为了对副神经节瘤研究的一个方向, 可以对其进行后续的研究。

参考文献

- [1] 赵华, 王凯, 王鸿雁, 郑建杰. 心脏副神经节瘤 1 例并文献复习[J]. 诊断病理学杂志, 2020, 27(8): 564-566+572.
- [2] Thompson, L.D.R. (2006) World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. *ENT Journal*, **85**, 427-437. <https://doi.org/10.1177/014556130608500201>
- [3] 刘彤华, 诊断病理学[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 428-429.
- [4] 方三高, 魏建国, 周晓军. WHO (2017)肾上腺肿瘤分类解读[J]. 诊断病理学杂志, 2018, 25(12): 801-806.
- [5] Thompson, L.D.R. (2002) Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS) to Separate Benign from Malignant Neoplasms: A Clinicopathologic and Immunophenotypic Study of 100 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, **26**, 551-566. <https://doi.org/10.1097/0000478-200205000-00002>
- [6] Noriko, K., Ryoichi, T., Nae, T., Eiji, I., Takayuki, K., Narihiko, K., Hiromi, R., Yukihiko, I., Akiyo, T., Takeshi, N., Sadayoshi, I., Itaru, K. and Mitsuhide, N. (2014) Pathological Grading for Predicting Metastasis in Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrine-Related Cancer*, **21**, 405-414. <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0494>
- [7] Niu, F., Li, Y., Lai, F.-F. and Chen, X.-G. (2014) [Research Progress of Hypoxia-Inducible Factor 1 Inhibitors against Tumors]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, **49**, 832-836.
- [8] Peng, S., Zhang, J., Tan, X., Huang, Y., Xu, J., Silk, N., Zhang, D., Liu, Q. and Jiang, J. (2020) The VHL/HIF Axis in the Development and Treatment of Pheochromocytoma/Paraganglioma. *Frontiers in Endocrinology*, **11**, Article ID: 586857. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.586857>
- [9] Bausch, B., Wellner, U., Bausch, D., et al. (2014) Long-Term Prognosis of Patients with Pediatric Pheochromocytoma. *Endocrine-Related Cancer*, **21**, 17-25. <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0415>
- [10] Lefebvre, M. and Foulkes, W.D. (2014) Pheochromocytoma and Paraganglioma Syndromes: Genetics and Management Update. *Current Oncology*, **21**, e8-e17. <https://doi.org/10.3747/co.21.1579>
- [11] 石穿, 曾正陪, 赵大春, 李汉忠, 苗齐, 朱文玲, 陈适, 卢琳, 梁志勇. 琥珀酸脱氢酶 B、C 免疫组化在鉴别良恶性嗜铬细胞瘤和副神经节瘤中的应用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(6): 472-478.
- [12] Lucinda, G. and James, M.L. (2021) Predicted Succinated Dehydrogenase Subunit Variant Pathogenicity: Why Are SDHB Variants “Bad”? *Journal of the Endocrine Society*, **5**, A71-A72. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.144>
- [13] 车金娜. 潜在恶性嗜铬细胞瘤的临床特征分析及 SDHB、SDHD 的相关研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2020.
- [14] Cui, Y., Ma, X., Wang, F., Wang, H., Zhou, T., Chen, S., Tong, A. and Li, Y. (2021) Differences in Clinical Manifestations and Tumor Features between Metastatic Pheochromocytoma/Paraganglioma Patients with and without Germline SDHB Mutation. *Endocrine Practice*, **27**, 348-353. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2020.09.015>
- [15] Dahia, P.L.M. (2014) Pheochromocytoma and Paraganglioma Pathogenesis: Learning from Genetic Heterogeneity. *Nature Reviews Cancer*, **14**, 108-119. <https://doi.org/10.1038/nrc3648>
- [16] Tarade, D., Robinson, C.M., Lee, J.E. and Ohh, M. (2018) HIF-2 α -pVHL Complex Reveals Broad Genotype-Phenotype Correlations in HIF-2 α -Driven Disease. *Nature Communications*, **9**, Article No. 3359. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05554-1>
- [17] Xiong, Z., Xiong, W., Xiao, W., Yuan, C., Shi, J., Huang, Y., Wang, C., Meng, X., Chen, Z., Yang, H., Chen, K. and Zhang, X. (2021) NNT-Induced Tumor Cell “Slimming” Reverses the Pro-Carcinogenesis Effect of HIF2 α in Tumors. *Clinical and Translational Medicine*, **11**, e264. <https://doi.org/10.1002/ctm2.264>
- [18] C. Bellevicine, I. Migliatico, R. Sgariglia, M. Nacchio, E. Vigliar, P. Pisapia, et al. (2020) Evaluation of BRAF, RAS, RET/PTC, and PAX8/PPAR γ Alterations in Different Bethesda Diagnostic Categories: A Multicentric Prospective Study on the Validity of the 7-Gene Panel Test in 1172 Thyroid FNAs Deriving from Different Hospitals in South Italy. *Cancer Cytopathology*, **128**, 107-118. <https://doi.org/10.1002/cncy.22217>
- [19] Erika, M., Floriana, M., Teresa, T. and Fortunato, C. (2017) Cancer Resistance to Therapies against the EGFR-RAS-RAF

-
- Pathway: The Role of MEK. *Cancer Treatment Reviews*, **53**, 61-69. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.12.001>
- [20] Vari, S., Pilotto, S., Maugeri-Saccà, M., Ciuffreda, L., Incani, U.C., Falcone, I., *et al.* (2013) Advances towards the Design and Development of Personalized Non-Small-Cell Lung Cancer Drug Therapy. *Expert Opinion on Drug Discovery*, **8**, 1381-1397. <https://doi.org/10.1517/17460441.2013.843523>
- [21] 张婷婷, 邓丽玲, 邓明彦, 任艳. 2 例多发性内分泌腺瘤病 2A 型家系临床分析及 RET 基因突变研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2019, 50(5): 757-759.
- [22] Pan, Y., Hysinger, J.D., Barron, T., Schindler, N.F., Cobb, O., Guo, X., *et al.* (2021) NF1 Mutation Drives Neuronal Activity-Dependent Initiation of Optic Glioma. *Nature*, **594**, 277-282. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03580-6>
- [23] Habulieti, X., Sun, L., Liu, J., Guo, K., Yang, X., Wang, R., Ma, D. and Zhang, X. (2021) Phenotypic and Genetic Characterization of Novel Variant in the NF1 Gene Underlying Neurofibromatosis Type 1 in Five Chinese Families. *Science China Life Sciences*, 1-4. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5841.Q.20210513.1311.002.html>
<https://doi.org/10.1007/s11427-020-1922-3>
- [24] Patel, D., Phay, J.E., Yen, T.W.F., Dickson, P.V., Wang, T.S., Garcia, R., *et al.* (2020) Update on Pheochromocytoma and Paraganglioma from the SSO Endocrine/Head and Neck Disease-Site Work Group. Part 1 of 2: Advances in Pathogenesis and Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Annals of Surgical Oncology*, **27**, 1329-1337. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08220-3>
- [25] 卢梦杰. 人源生长抑素 II 型受体(SSTR2)的结构生物学研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 中国科学院大学(中国科学院上海药物研究所), 2019.