从PUMCH模式的探索与创新看肾上腺肿瘤的百年诊治历史与发展

邓建华, 张学斌, 张玉石, 严维刚, 李汉忠, 纪志刚*

中国医学科学院&北京协和医学院, 北京协和医院泌尿外科, 北京 100730

* 联系人, E-mail: jizgpumch@sina.com

收稿日期: 2021-05-30; 接受日期: 2021-07-27; 网络版发表日期: 2021-08-16

摘要 在肾上腺肿瘤诊治的百年历程中, 北京协和医院从探索疾病的病理生理、组织解剖、内分泌生化检查、特异性核素扫描、复杂病例的多学科讨论、手术方式的不断改良、微创手术的广泛应用、分子机制的不断探索、基因诊断等各个方面, 为肾上腺肿瘤的诊治摸索了一套北京协和医院(Peking Union Medical College Hospital, PUMCH)模式。继发性高血压危害大, 多与肾上腺肿瘤相关。需要排除的易混淆的类似肾上腺肿瘤相关的原因包括甲亢、绝经期症状、特发性潮热病、高肾上腺素能发作、肾血管病、低血糖、体位性心动过速综合征、肥大细胞病和类癌综合征等, 其定性定位诊断相对复杂。北京协和医院建院初期, 已有许多肾上腺肿瘤患者, 通过临床症状和体征观察、生化检验以及尸检病理解剖等, 获得了许多珍贵的资料, 使之后更多的患者受益, 并且建立了庞大的临床资料数据库和组织标本库, 为将来进一步的临床研究打下良好基础。本文综述了北京协和医院肾上腺肿瘤诊治历史与国内外相关进展, 以期窥斑见豹, 使肾上腺外科疾病的诊治水平不断提升到新的台阶, 应对未来新的挑战。

关键词 肾上腺肿瘤, 内分泌生化检查, 多学科讨论, 微创手术, 分子基因诊断

1 对肾上腺的认识

Eustachius于1563年首次命名肾上腺, 称为“*glandulae renibus incumbentes*”, 即邻近肾脏的腺体(图1)。1836年, Nagel首先将肾上腺的“髓质”(MARK)和“皮质”(Rinde)分别进行描述(图2)。他详细研究了多种物种的肾上腺, 发现鸟类和爬行类动物的皮髓质界线不明显^[1]。

1857年, Werner首次尝试用“铬盐”进行肾上腺髓

质的染色, 发现了嗜铬的颜色反应。德国病理学家Max Schottelius(1849~1919年)描述了嗜铬细胞瘤的组织病理学特征: 18岁双侧肾上腺肿瘤的女性, 在经历了心悸、心动过速和出汗的长期病史后于1886年去世。Manasse在1893年明确报道了肾上腺髓质的肿瘤和增生性改变, 他的报告中提到了4例肾上腺皮质肿瘤, 他称之为“*suprarenalis*”^[2]。此外, 他描述了一位女性患者被尸检时意外发现的肾上腺髓质肿瘤, 这是一种鸡蛋大小的囊状棕黑色髓质肿瘤, 肾上腺皮质被完全推到

引用格式: 邓建华, 张学斌, 张玉石, 等. 从PUMCH模式的探索与创新看肾上腺肿瘤的百年诊治历史与发展. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 988–996
Deng J H, Zhang X B, Zhang Y S, et al. Centennial history and development of adrenal tumor treatment from exploring and innovating the PUMCH pattern (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 988–996, doi: [10.1360/SSV-2021-0173](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0173)

图 1 早期描述的肾上腺与肾脏

Figure 1 Adrenal gland and kidney depicted 100 years ago

图 2 肾上腺皮质髓质及原发性肿瘤标本

Figure 2 Adrenal cortex-medulla and primary tumor specimen

了这个肿瘤的边缘, 但这位患者生前并没有相关的临床表现(可能为“静止型”嗜铬细胞瘤)。1898年, 解剖学家Zuckerlandl描述并命名了Zuckerlandl器官(organ of Zuckerlandl)(图3), 即位于腹主动脉分叉处的或在肠系膜下动脉起源处的特殊组织, 这一组织在胎儿和新生儿中尤其突出, 是1岁前儿茶酚胺的主要来源。Zuckerlandl器官又叫Zuckerlandl嗜铬体, 是肾上腺外最大的副神经节瘤细胞团^[3]。

随后, Kohn使用铬染色方法系统地描述了“嗜铬组织”(chromaffin tissue)的发育分布, 并于1903年发表了关于腹部副神经节组织的详细报告, 他发现肾上腺髓质和交感神经系统密切相关(图4)^[4]。1901年, Taka-

图 3 左为“Zuckerlandl器官”原始绘图(Zuckerlandl, 1901); 右侧为Emil Zuckerlandl

Figure 3 Original drawing of “Zuckerlandl organ” by Zuckerlandl in 1901 (left); Emil Zuckerlandl (right)

图 4 副神经节组织分布(黑色显示) N, 肾上腺; A, 主动脉; U, 输尿管; P, 副神经节; R, 直肠

Figure 4 Distribution of paraganglioma (black); N, adrenal gland; A, aorta; U, ureter; P, paraganglia; R, rectum

mine称肾上腺髓质激素为“adrenaline”, 而Aldrich则在《美国生理学杂志》上将其称为“epinephrine”(缩写E)。1904年, 就有了合成的去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)。

1954年4月, Conn被要求去见一位34岁的女性, 她有7年的肌肉痉挛、暂时性瘫痪、手足抽搐和虚弱的病史, 以及4年的高血压病史。检查发现该女性血压为176/104 mmHg, 有严重低钾血症(1.6~2.5 mEq/L)、轻

度高钠血症(146~151 mEq/L)和碱中毒(血清pH 7.62)情况。因为没有糖皮质激素或雄激素过量体征或症状, Conn推测, 该患者临床表现可能是由肾上腺皮质激素(盐滞留型)分泌过多引起的。Conn测量腹膜内注射人尿后肾上腺切除大鼠体内的钠潴留情况, 利用该实验方法发现, 与血压正常的对照组61.4 μ g相比, 该女性的每日醋酸脱氧皮质酮(deoxycorticosterone acetate, DOCA)为1333 μ g。Conn认为这是一种新的临床综合征(Conn's syndrome), 其名称暂定为原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism)。1964年, Conn已经收集了145个病例, 他提出高达20%的原发性高血压患者可能患有原发性醛固酮增多症。大多数人认为该比例被严重高估。后来, Conn将原发性醛固酮增多症的预测患病率降低到10%, 这个预测在近40年后得到证实^[5]。过去, 临床医生不会考虑原发性醛固酮增多症的诊断, 除非患者出现自发性低钾血症, 然后诊断评估需要停止抗高血压药物治疗至少2周。这种诊断方法预测的患病率低于原醛症高血压患者的平均患病率0.5%。然而, 现已认识到大多数原发性醛固酮增多症患者不伴有低钾血症, 并且在患者服用抗高血压药物时可以完成筛查。血浆醛固酮浓度(plasma aldosterone concentration, PAC)和肾素活性或浓度(plasma renin activity or concentration, PRA或PRC)的检测作为病例筛查(发现)试验, 随后醛固酮抑制作为治疗试验, 结果表明原醛的患病率较高——达到所有高血压患者的5%~10%。

2 肾上腺手术的逐步开展

自20世纪初开始就有切除肾上腺嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma, PC)和肾上腺外副神经节瘤(para-gangliomas, PGL)(颈部以下)的尝试。1903年, Stangl报道了首次记录Zuckerkindl体部位腹部PGL的手术。Anton Freiherr von Eiselsberg教授做了第一例腹腔副神经节瘤手术。Charles Horace Mayo在美洲大陆进行了嗜铬细胞瘤的首次手术。一名32岁的农场工作人员在进行腹部触诊时发现肿瘤。von Eiselsberg切除了位于主动脉分叉处的肿瘤, 该肿瘤起源于Zuckerkindl器官, 病人术后恢复良好。

第一次成功的肾上腺嗜铬细胞瘤手术是由瑞士洛桑的Roux进行的, 后来在明尼苏达州罗切斯特的Charles Mayo也进行了一例肾上腺嗜铬细胞瘤的切除。

1912年, Pick在其论文“Das Ganglioma embryonale sympathicum (Sympathoma embryonale)”中描述了一类分化相对较好的肾上腺肿瘤, 它起源于肾上腺分化较好的髓质嗜铬组织。为了描述这些肿瘤, 他创造了术语“Pheochromacytoma”(嗜铬细胞瘤)。这一术语来源于希腊语phaios(暗)、chroma(色)、cytoma(瘤)的组合。因为当肿瘤与重铬酸盐接触时, 细胞内儿茶酚胺被氧化而显示暗棕色^[6]。2007年, 通过研究该先证者家系, 首次确定其为多发性内分泌腺瘤2型(multiple endocrine neoplasia type 2, MEN2); 其兄弟的后代被发现存在RET基因突变。1922年, 美籍教授Miles在北京协和医院率先开展膀胱镜检查, 对双侧输尿管口、三角区进行细致观察, 曾对膀胱副神经节瘤进行定位诊断, 在中国或东亚地区尚属首例, 仅晚于世界首例的约翰·霍普金斯医院一年。

1922年, 北京协和医院泌尿外科的谢元甫教授在国内开展了肾上腺肿瘤切除手术、耻骨上膀胱造瘘术、睾丸鞘膜积液瓶状修补术、膀胱癌切除术、肾切开取石术等泌尿专科手术。

1936年的肾上腺素和1949年的去甲肾上腺素分别从嗜铬细胞瘤组织中成功提取。1939年, 有文献报告嗜铬细胞瘤患血中含有高水平的肾上腺素。1946年, Von Euler在心脏中发现了去甲肾上腺素-交感神经系统的神经递质。1948年, Alquist依据肾上腺素受体对一系列肾上腺素能受体激动剂的亲和性不同, 将其分为 α 和 β 两种亚型。1950年, Von Euler和Engel在嗜铬细胞瘤患者的尿液中发现肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺(dopamine, DA)含量的异常增加。另外, Armstrong证明了苦杏仁酸(vanillylmandelic acid, VMA)是儿茶酚胺的代谢产物, 而测定尿中的VMA就被用来协助嗜铬细胞瘤的诊断。因此, 北京协和医院早期就开展了尿中儿茶酚胺(E, NE和DA)和代谢产物(VMA)确诊嗜铬细胞瘤的检测。1958年, La Brosse报道尿中有甲氧基去甲肾上腺素的排出。现在血尿的甲氧基肾上腺素/甲氧基去甲肾上腺素已经成为嗜铬细胞瘤定性诊断的重要生化指标。1970年, Von Euler被授予了诺贝尔生理学或医学奖^[7]。

1954年12月10日, Conn计划为他的病人进行双侧肾上腺切除术。1995年, Gittler和Fajans描述了当时手术场景: “令Conn和手术室里的人非常高兴的是, 外科医生William Baum博士发现患者右侧肾上腺13 g肿瘤,

这个肿瘤被切除了, 而对侧腺体却完好无损. 患者的术后检查显示术前代谢异常和临床异常几乎完全逆转. Conn 已经获得了无可辩驳的证据来证明他的研究结论的有效性, 并首次建立了肾上腺醛固酮分泌肿瘤、高血压和低钾血症之间的关系. 高血压和肾上腺盐皮质激素的研究进入了一个新时代.”

1955年, 北京协和医院泌尿外科虞颂庭、吴阶平、刘国振等人在我国率先开展嗜铬细胞瘤手术(图5和6). 由内分泌科进行相关的定性定位诊断、MIBG显像、术前 α 及 β 受体阻滞剂药物准备、多学科讨论等模式, 多数患者因此而获益.

20世纪60年代, 北京协和医院在国内开展更大规模的肾上腺疾病外科治疗, 并积累了较多的治疗嗜铬细胞瘤和库欣综合征的手术经验. 从那时起, 肾上腺外科疾病的治疗已成为北京协和医院泌尿外科的特色之一. 70年代北京协和医院泌尿外科在国内率先应用 α 受体阻滞剂、 β 受体阻滞剂进行嗜铬细胞瘤术前准备(图7), 到80年代已形成了一套完整的肾上腺外科术前准备体系, 每年开展肾上腺外科手术超过100例.

20世纪90年代, 北京协和医院在国内率先开展了肾上腺肿瘤腹腔镜切除手术, 是国内最早在该领域开展微创手术治疗的医疗单位之一. 目前肾上腺疾病的外科治疗不论在数量上, 还是质量上, 一直保持在国内外先进水平. 近年来发表有关肾上腺疾病诊治论文100余篇. 多年来不仅解除了患者的病痛, 而且一直保持着完整的随访资料. 与兄弟科室协作开展的“下腔静脉分段取血内分泌激素的测定”获原卫生部科技进步

图5 吴阶平教授建议对一例疑似嗜铬细胞瘤的患者进行进一步的检查和诊治

Figure 5 Professor Wu Jieping suggested that a patient with suspected pheochromocytoma should be further examined and treated

三等奖. 下腔静脉分段取血内分泌激素测定(adrenal venous sampling, AVS)是鉴别原发性醛固酮增多症患者单侧和双侧疾病的标准检查. AVS是一个复杂的过程, 因为右肾上腺静脉很小, 可能难以定位和插管; 成功率取决于血管造影术医师的熟练程度. 对47份报告的回顾研究发现, 384名患者右肾上腺静脉插管的成

图6 1955年吴阶平教授在北京协和医院详细记录了经腹右侧嗜铬细胞瘤的手术过程

Figure 6 Professor Wu Jieping recorded in detail the operation process of transabdominal right pheochromocytoma in Union Medical College Hospital in 1955

图7 20世纪70年代吴德诚教授的经腰嗜铬细胞瘤手术记录及手术标本照片

Figure 7 Operation records of the surgical process and photos of resected pheochromocytoma specimens via extraperitoneal approach, by Professor Wu Decheng in the 1970s

功率为74%。根据经验, AVS成功率可高达96%。

1993年, 李汉忠教授等人^[8]在国内率先将腹腔镜技术引入泌尿外科肾上腺治疗领域, 在《中华外科杂志》首次报道了腹腔镜肾上腺肿瘤切除术。之后, 腹腔镜技术逐渐开展起来, 治疗领域逐渐扩展。2000年以后, 泌尿内腔镜及微创手术治疗逐渐成为泌尿外科重点建设和发展的领域, 随着泌尿系内腔镜及微创中心的不断完善与发展, 80%以上泌尿外科疾病的治疗可在腔镜手术下完成。目前腹腔镜技术除了应用于各种肾上腺肿瘤的切除外, 还常规应用于肾癌根治术、肾部分切除、前列腺癌根治术、泌尿系成形手术等具有一定难度的手术。李汉忠教授、纪志刚教授等人逐渐开展机器人肾上腺手术、单孔及经自然腔道的腹腔镜手术^[9]。输尿管镜、经皮肾镜碎石等治疗也已成为常规工作。目前微创治疗已在国内处于领先地位^[8-19]。2009年, 李汉忠教授主持编写了《肾上腺外科疾病诊断治疗指南》, 该指南使肾上腺外科疾病的诊断及治疗实现了标准化、规范化, 成为肾上腺外科疾病治疗的标准之一。

3 肾上腺相关遗传综合征的研究

将肾上腺肿瘤与一些遗传综合征相联系经历了数十年。在19世纪末到20世纪初的一些报道中, 已经存在

一些特征暗示着某种遗传易感性。有不少患者在发现这些肿瘤时都相当年轻(20~40岁), 而现在知道这些年轻患者常常提示基因突变或遗传综合征。1891年, Marchand报告了1例20岁女性患者, 其患有肾上腺肿瘤; 而其家族史中, 母亲就患有腹膜后巨大占位。关于嗜铬细胞瘤与经典的相关综合征——I型神经纤维瘤病(neurofibromatosis type 1, NF1)、希佩尔-林道(Von Hippel-Lindau, VHL)综合征和MEN2综合征之间相关联的临床信息, 在20世纪初的一些详细的病例报告中逐渐显现, 并且在40~60年代已经有相关的Meta分析和系统回顾。虽然PC/PGL本身的遗传倾向性似乎并不很显著, 但其发生发展与慢性缺氧状态的关联已经有一些新的发现。VHL和SDHx基因突变引起肿瘤与类缺氧信号途径改变之间存在密切联系, 这也提示PC/PGL与其他常见遗传疾病(如紫绀型先天性心脏病)的临床联系。20世纪70年代, Cornog等人(1970年)、Arias-Stella和Valcarcel等人(1973年)以及Watanabe等人(1976年)率先提出了PC/PGL与缺氧以及线粒体代谢异常的关联。1973年, Saldana等人研究表明, 生活在高海拔地区的秘鲁人的颈动脉体瘤的发病率高于居住在海平面的人, 并且大多数患者还合并有肺病或心脏病, 这也加重了缺氧。虽然有人质疑可能存在基因影响, 比如这些患者可能来自不同的人群或民族或基因库, 但是有充分证据表明, 由于医疗条件导致的慢性缺氧是刺激颈动脉体生长的原因。1978年Lack报告了囊性纤维化或紫绀型心脏病患者的颈动脉体明显增大。

3.1 I型神经纤维瘤病

1305年已经有类似神经纤维瘤病的描述; 1768年Akenside对NF1的家族遗传性质进行了评述; 1882年von Recklinghausen详细描述了NF1; 1910年Suzuki描述了第1例NF1合并嗜铬细胞瘤PC的患者; 1990年, NF1基因成功克隆。

在18~19世纪的进程中, 已经有几例患者的临床描述符合目前对NF1的定义。而类似丛状神经纤维瘤的典型病变的描述可追溯到14世纪初。1768年, Akenside的早期病例报告已经对家族遗传的发生进行了相应的评论, 并提出遗传性疾病的可能。1910年, Suzuki报告了神经纤维瘤患者存在肾上腺髓质肿瘤的病例。这位60岁女性的尸检结果提示为神经纤维瘤病, 同时合并有约5 cm的双侧肾上腺肿瘤, 其中右侧有干酪样坏死,

提示腺体中存在结核。左侧肿瘤具有典型的肾上腺髓质PC的外观。Suzuki的这例患者病例报告是有直接证据的第1例神经纤维瘤病合并肾上腺PC的报告。但更早的病例描述出自von Recklinghausen对NF1病例的描述。因此, 这位年轻人可能还伴有肾上腺嗜铬细胞瘤。在von Recklinghausen和Suzuki的初始病例报告之后, 出现越来越多神经纤维瘤病合并PC的报告。这些关于PC与神经纤维瘤病关联的报道在20世纪40~50年代由MacKeith, Glushien和Chapman等人总结综述。综合那一时期报告的病例, 估计有5%的PC与NF1相关^[9]。

3.2 多发性内分泌腺瘤2型

相关工作在1886年报告第1例MEN2病例, 1961年报道了Sipple综合征, 1962年认识到MEN2是常染色体显性遗传疾病, 1993年在病例中进行RET基因的突变鉴定。在19世纪90年代早期, 已经有几例PC病例报告伴有甲状腺肿瘤钙化, 例如1909年Winkler报告中的病例。MEN2的经典描述最初在1961年由Sipple提供, 因此直到今天该病仍然被称为“Sipple病”。Sipple描述的病例在今天来看具有所有MEN2所涉及的肿瘤: 这是一位年轻的33岁的患者, 患有双侧肾上腺肿瘤、甲状旁腺瘤和甲状腺肿瘤。Sipple还引用和回顾了其他6例合并甲状腺腺癌的PC病例。在上述病例报告前后(1959年), Hazard等人对甲状腺髓样癌的独特病理进

行报告。1965年, Williams回顾了甲状腺癌+PC的病例, 并指出这些患者甲状腺髓样癌属性。在Sipple最初公布MEN2的表现后, 1962年Cushman报道了几个有MEN2相关表现的家系。值得注意的是, 前述由Fraenkel于1886报道的第一例经典的双侧肾上腺PC的患者也具有甲状腺肿大症状, 这一病例后来被证实是一个大家系的一员, 在120年后的2007年, 《新英格兰医学杂志》的一篇报告对这个家系进行了细致分析, 证实其为MEN2, 突变位于RET基因p.Cys634Trp^[20]。早期的研究者并未严格区分MEN1和MEN2, 通常泛称之为“多发性内分泌腺瘤病”。直到1968年, Steine等人将MEN2单独定义, 使其与MEN1区分开来^[10]。北京协和医院也报道了一个RET基因突变的MEN-2家系(图8)。

3.3 VHL综合征

1894年Collins报道了两姐妹视同患视网膜血管瘤病; 1895年von Hippel首次详细描述视网膜血管瘤病; 1915年首次描述该病腹部的相关表现; 1926年报告了VHL的常染色体显性遗传模式; 1927年Lindau详细综述并描述了这种综合征; 1993年VHL基因成功克隆。1894年, Collins发表了一篇报告, 描述了一对受到视网膜成血管性肿瘤影响的姐妹, 但该报告未在医学界引起关注。1915年, Harbitz所描述的患者可能是VHL病存在腹部表现的第一位患者。该患者在47岁因肾脏

图8 在北京协和医院诊治的父子同为RET基因突变的嗜铬细胞瘤及甲状腺髓样癌患者

Figure 8 RET gene mutation of establish pattern in pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma in Peking Union Medical College Hospital

大肿瘤去世,尸检发现肾上腺髓质来源的嗜铬细胞瘤、囊性胰腺改变和肾肿瘤。1885年, von Hippel首先报告了该综合征病例。1895年,他还提供了一位患者不寻常的视网膜结果,1904年发表了一篇关于两例视网膜血管瘤的后续报告——“关于视网膜非常罕见的一种疾病”。 von Hippel相信这些结果可能是由传染性病原体引起。1905年, Czermak将手术标本上的病理鉴定为视网膜血管瘤。1926年,瑞典病理学家Lindau第一个系统地分析和总结了多个VHL疾病病例。他把视网膜的血管瘤改变与经常观察到的小脑囊变相联系。此外,他还描述了几乎所有目前已知的VHL病变表现。Lindau综述了15个病例,其中9例是他自己的患者。他发现血管性肿瘤发生于4例的视网膜,另外有9例小脑、5例延髓、4例脊髓、2例皮肤。此外,8例存在胰腺囊性变,6例有肾细胞癌,2例有肾上腺肿瘤。1953年, Glushien等人对以往文献进行了更为详尽的综述,为VHL疾病与PC的关联提供了证据。VHL疾病的遗传模式在早期Collins报道的两姐妹,以及Seidel描述的两兄弟的报告中已经有所体现。报告中提到的两名专业走钢丝表演者出现反复跌倒的情况,可能是由于视网膜或脑血管瘤导致。20世纪20年代Rochat(1927年)和Moeller(1929年)在两篇文献中提出,需要关注患者家系谱系,并且发现了常染色体显性遗传模式。而 von Hippel对最初报道的先证者的几个家庭成员的受累情况已经进行独立描述,1965年, Piotrowski和Rohrborn对这个家系受影响家庭成员的全部谱系和临床病史进

行了总结^[10,11]。协和医院诊治的一例VHL基因突变的VHL综合征患者,同时有肾透明细胞癌,多发嗜铬细胞瘤(图9)。

3.4 遗传性PGL综合征

前述三个与PC/PGL相关的综合征在初始描述时均为综合征的其他核心表现,在后期的总结中逐渐被识别。而遗传性PGL综合征(PGL1~PGL5)的遗传和临床基础的阐明完全是基于PC/PGL的家族发生。在确定了此遗传基础后,合并出现的垂体瘤、胃肠道间质瘤和肾细胞癌才被认为是该综合征完整肿瘤谱的一部分,虽然其他肿瘤表现的外显率明显低于PC/PGL。关于PC/PGL家族病例的第一个可能的报告是1891年由Marchand对PC先证患者,以及同样存在腹膜后大肿瘤的患者母亲的家族性病例的报告。20世纪30~50年代, Chase对家族性颈动脉体瘤进行了详细报道(1933年),而Cook等人对Zuckerkindl器官家族性恶性PGL进行了追踪(1960年)。1932年, Goekopp报道了三名姐妹患有中耳和岩骨纤维血管瘤,本文推测其可能是8年后才由Rosenwasser描述的颈静脉球肿瘤。

自21世纪初确定遗传性PGL综合征的遗传基础以来,越来越多的琥珀酸脱氢酶亚单位(dehydrogenase subunits, SDHx)和相关基因突变家族已被鉴定出来。并且大家都认同,目前对于该综合征的理解尚未透彻,还可能存在其他相关性,例如,其他某些罕见肿瘤的相对风险增加以及可能出现其他非肿瘤性表现。

图9 北京协和医院诊治的VHL基因突变的嗜铬细胞瘤及肾癌患者

Figure 9 Urologists diagnose and treat VHL gene mutation in patients with pheochromocytoma and renal cell carcinoma in Peking Union Medical College Hospital

因此, 与SDHx相关的综合征仍然为系统性临床研究提供了充分的机会, 以完善人们对各种风险关联的理解, 这对于提供正确的遗传咨询并为这些患者提供合理的和最具成本效益的监测是必要的. 最近, 在PC患者中已经有一些关于FH基因突变的报告^[21], 这些突变是Krebs循环中的另一种会导致遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌的酶. 越来越多的证据表明, Krebs循环酶突变以及VHL突变会导致肾上腺髓质和副神经节细胞出现低氧信号(假性缺氧), 从而促进肿瘤发展. 此外, 少数情况下, 副神经节系统肿瘤(以及红细胞增多症)也可能发生于EGLN1突变^[22]或HIF2A激活性突

变^[23]体细胞增殖的患者, 这进一步突出了低氧信号通路的重要性.

总之, 这些在临床经验总结和发病机制的探索和深入研究, 为一部分有遗传基因突变的患者寻找靶向药物或分子阻断药物打下基础, 并可判断其后代患病概率. 北京协和医院在肾上腺皮质肿瘤的定性定位诊断, 放射性核素检查, 嗜铬细胞瘤的围手术期管理和间碘苄胍治疗, 肾上腺皮质瘤的诊断和米托坦治疗等方面都取得了长足进步, 在国内外享有盛誉, 并将借助完善的临床资料数据库和组织标本库为进一步的临床科学问题研究开辟新的方向^[24-28].

参考文献

- 1 Ingall J R. Glandulae renibus incumbentes. *Surgery*, 1965 57: 331–334
- 2 Bugyi I, Zsoldos F. Removal of the adrenal medulla suprarenal medullectomy according to Durante. *Orv Hetil*, 1953, 94: 429–432
- 3 Fullerton C W, Sutton J C, Milne I G. A case of secreting paraganglioma of the organ of Zuckerkandl. *Ann Intern Med*, 1954, 40: 1212
- 4 Gomori G. Staining of chromaffin tissue. *Am J Clin Pathol*, 1946, 16: 115–117
- 5 Conn J W, Louis L H. Primary aldosteronism: a new clinical entity. *Ann Intern Med*, 1956, 44: 1
- 6 Bausch B, Tischler A S, Schmid K W, et al. Max schottelius: pioneer in pheochromocytoma. *J Endocr Soc*, 2017, 1: 957–964
- 7 Liggett S B, Raymond J R. Pharmacology and molecular biology of adrenergic receptors. *Baillière Clin Endocrinol Metab*, 1993, 7: 279–306
- 8 Li H Z, Zang M F, Xu D H, et al. Laparoscopic adrenalectomy for surgical treatment of adrenal tumor (in Chinese). *Chin J Surg*, 1994, 32: 345–347 [李汉忠, 臧美孚, 徐大华, 等. 腹腔镜肾上腺肿瘤切除. *中华外科杂志*, 1994, 32: 345–347]
- 9 Deng J H, Li H Z, Zhang Y S, et al. Functional paragangliomas of the urinary bladder: a report of 9 cases. *Chin J Cancer*, 2010, 29: 729–734
- 10 Tong A L, Zeng Z P. Progress in molecular biology of the pathogenesis of pheochromocytoma (in Chinese). *Chin J Endocrinol Metab*, 2001, 17: 390–392 [童安莉, 曾正陪. 嗜铬细胞瘤发病机制的分子生物学进展. *中华内分泌代谢杂志*, 2001, 17: 390–392]
- 11 Deng J H, Li H Z. Research progress on genetic genes of pheochromocytoma/paraganglioma (in Chinese). *Chin Med J*, 2015, 95: 1193–1195 [邓建华, 李汉忠. 嗜铬细胞瘤/副神经节瘤遗传基因研究进展. *中华医学杂志*, 2015, 95: 1193–1195]
- 12 Li H Z, Deng J H. Key issues in the clinical diagnosis and treatment of complex pheochromocytoma (in Chinese). *Chin J Urol*, 2018, 39: 325–328 [李汉忠, 邓建华. 复杂嗜铬细胞瘤临床诊治的关键问题. *中华泌尿外科杂志*, 2018, 39: 325–328]
- 13 Li H Z, Yan W G. Laparoscopic pheochromocytoma resection (an analysis of 103 cases) (in Chinese). *Chin J Surg*, 2008, 46: 1211–1215 [李汉忠, 严维刚. 腹腔镜嗜铬细胞瘤切除术(附103例分析). *中华外科杂志*, 2008, 46: 1211–1215]
- 14 Zhang Y S, Li H Z. Diagnosis and surgical treatment of adrenal hyperplasia diseases (with a report of 180 cases) (in Chinese). *Chin J Urol*, 2009, 30: 297–301 [张玉石, 李汉忠. 肾上腺皮质增生类疾病的诊断及外科治疗(附180例报告). *中华泌尿外科杂志*, 2009, 30: 297–301]
- 15 Liu G H, Mao Q Z, Ji Z G, et al. Analysis of diagnosis and treatment of four cases of primary pigmented adrenal nodule hyperplasia (in Chinese). *Chin Med J*, 89: 2138–2139 [刘广华, 毛全宗, 纪志刚, 等. 原发性色素性肾上腺结节增生四例诊治分析. *中华医学杂志*, 2009, 89: 2138–2139]
- 16 Pan D L, Li H Z, Zeng Z P. Discussion on the clinical function classification and preoperative preparation standards of pheochromocytoma (in Chinese). *Chin J Surg*, 2004, 42: 1089–1092 [潘东亮, 李汉忠, 曾正陪. 嗜铬细胞瘤临床功能分级与术前准备标准的探讨. *中华外科杂志*, 2004, 42: 1089–1092]
- 17 Zhang X B, Li H Z. Surgical treatment of large nodular hyperplasia of adrenal glands (in Chinese). *Chin J Urol*, 2007, 28: 80–83 [张学斌, 李汉忠. 肾上腺大结节增生的外科治疗. *中华泌尿外科杂志*, 2007, 28: 80–83]
- 18 Pan D L, Li H Z, Li F. 131I-MIBG radionuclide imaging analysis of functional quiescent pheochromocytoma (in Chinese). *Chin J Urol*, 2004, 25: 425–426 [潘东亮, 李汉忠, 李方. 功能静止型嗜铬细胞瘤131I-MIBG核素显像分析. *中华泌尿外科杂志*, 2004, 25: 425–426]

- 19 Li H Z, Huang J G, Wang H J, et al. Diagnosis and surgical treatment of ectopic ACTH syndrome (in Chinese). *Chin J Urol*, 2000, 21: 401 [李汉忠, 黄金国, 王惠君, 等. 异位ACTH综合征的诊断与外科治疗. *中华泌尿外科杂志*. 2000, 21: 401]
- 20 Neumann H P H, Vortmeyer A, Schmidt D, et al. Evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma. *N Engl J Med*, 2007, 357: 1311–1315
- 21 Clark G R, Sciacovelli M, Gaude E, et al. Germline *FH* mutations presenting with pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99: E2046–E2050
- 22 Ladroue C, Carcenac R, Leporrier M, et al. *PHD2* mutation and congenital erythrocytosis with paraganglioma. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2685–2692
- 23 Zhuang Z, Yang C, Lorenzo F, et al. Somatic *HIF2A* gain-of-function mutations in paraganglioma with polycythemia. *N Engl J Med*, 2012, 367: 922–930
- 24 Li H, Yan W, Mao Q, et al. Role of adrenalectomy in ectopic ACTH syndrome. *Endocr J*, 2005, 52: 721–726
- 25 Li H, Yan W, Ji Z, et al. Experience of retroperitoneal laparoscopic treatment on pheochromocytoma. *Urology*, 2011, 77: 131–135
- 26 Wen J, Li H Z, Ji Z G, et al. A decade of clinical experience with extra-adrenal paragangliomas of retroperitoneum: Report of 67 cases and a literature review. *Urol Ann*, 2010, 2: 12
- 27 Shi B, Li H, Zhao L, et al. Paraneoplastic pemphigus caused by Castleman's disease masquerading as an adrenal neoplasm. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94: 1841–1842
- 28 Shi B B, Li H Z, Chen C, et al. Differential diagnosis and laparoscopic treatment of adrenal pheochromocytoma and ganglioneuroma. *Chin Med J*, 2009, 52: 721–726

Centennial history and development of adrenal tumor treatment from exploring and innovating the PUMCH pattern

DENG JianHua, ZHANG XueBin, ZHANG YuShi, YAN WeiGang, LI HanZhong & JI ZhiGang

Department of Urology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

In the past century of diagnosing and treating adrenal tumors, Peking Union Medical College Hospital has explored the pathophysiology, tissue anatomy, endocrine, and biochemical examination. Additionally, specific radionuclide scanning, multidisciplinary discussion of complex cases, continuous improvement of surgical methods, wide application of minimally invasive surgery, continuous exploration of molecular mechanism, gene diagnosis, and other aspects of the disease has been studied to explore a set of PUMCH model for diagnosing and treating adrenal tumors. Secondary hypertension is harmful and is often associated with adrenal tumors; thus, we need to exclude the confusing causes related to adrenal tumors, such as hyperthyroidism, menopausal symptoms, idiopathic tidal fever, hyperadrenergic attack, renal vascular disease, hypoglycemia, postural tachycardia syndrome, mast cell disease, and carcinoid syndrome. At the beginning of Peking Union Medical College Hospital, there were many patients with adrenal tumors. By observing clinical symptoms and signs, biochemical tests, autopsy, and pathological anatomy, valuable data were obtained, making patients benefit from the study. Furthermore, huge clinical and tissue specimen databases were established, laying a good foundation for future clinical research. This article reviews the history of adrenal tumor diagnosis and treatment in Peking Union Medical College Hospital and the related progress at home and abroad in taking the diagnosis and treatment of adrenal surgical diseases to a new level and coping with new future challenges.

adrenal tumor, endocrine and biochemical examination, multidisciplinary discussion, minimally invasive surgery, molecular genetic diagnosis

doi: [10.1360/SSV-2021-0173](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0173)