

• 综 述 •

代谢酶在嗜铬细胞瘤/副神经节瘤发病机制中的研究进展*

赵 帆 综述,何 詠,张 玫[△] 审校
(四川大学华西医院实验医学科,四川成都 610041)

摘 要: 嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(PPGL)为临床上少见的儿茶酚胺内分泌肿瘤,大多数为良性,有 10%~25% 为恶性并转移。三羧酸循环为能量供应的途径之一,当循环中任何酶突变会引起代谢改变,促进细胞增殖与存活,与肿瘤的发生发展、侵袭和转移相关。代谢酶相关突变参与 PPGL 发病机制,可成为 PPGL 靶向治疗的方向。

关键词:嗜铬细胞瘤; 副神经节瘤; 靶向治疗; 发病机制
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.08.022 **中图法分类号:**R736.6
文章编号:1673-4130(2020)08-0984-05 **文献标识码:**A

Advances of metabolic enzymes in the pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma*

ZHAO Fan, HE He, ZHANG Mei[△]

(Department of Laboratory Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Pheochromocytoma/paraganglioma(PPGL) is a clinically rare endocrine tumor secreting catecholamines. Most are benign, but 10%—25% are malignant and can metastasize. Tricarboxylic acid cycle is one of the pathways of energy supply. Any enzymes mutate in the cycle, metabolism will be changed, thereby promoting cell proliferation, which is related to the development, invasion and metastasis of tumors. Mutations of metabolic enzyme participate in the pathogenesis of PPGL and provide a possible direction for targeted therapy of PPGL.

Key words: pheochromocytoma; paraganglioma; targeted therapy; pathogenesis

嗜铬细胞瘤(PCC)和副神经节瘤(PGL)是临床上少见的神经内分泌肿瘤,其中,PCC 来源于肾上腺髓质嗜铬细胞交感神经谱系,PGL 来源包括肾上腺外,胸腹腔和骨盆交感神经(交感神经 PGL)和头颈部副交感神经(副交感神经 PGL),交感神经 PGL 分泌大量儿茶酚胺并引起高血压及相关并发症,而副交感神经 PGL 通常无功能性,不会引起高血压等临床症状。PCC/PGL 统称为副神经节瘤(PPGL),大多数为良性,约 10%~15% 的 PCC 和 25% 的 PGL 恶化并转移^[1]。PPGL 是第 1 个发现携带编码代谢酶基因遗传突变的人类肿瘤^[2],其中编码三羧酸循环(TCA)酶基因突变通过激活缺氧信号通路引起代谢改变,从而促进细胞增殖与存活,参与了 PPGL 的发生发展、侵袭和转移^[3]。因此,代谢酶通路可作为 PPGL 个性化和靶向治疗的依据^[4]。

1 TCA 酶的突变

细胞增殖和存活取决于线粒体功能,因为线粒体是能量的主要供应者。TCA 作为关键的代谢途径,

将细胞中糖脂、蛋白质等代谢物质与线粒体连接起来,促进能量生成和合成代谢^[5]。一旦 TCA 发生障碍(酶突变、底物积累或不足),线粒体呼吸功能受损,即瓦博格效应^[6],会促进肿瘤的发生。目前已知 PPGL 相关 TCA 突变酶包括琥珀酸脱氢酶(SDH)、延胡索酸水合酶(FH)、异柠檬酸脱氢酶(IDH)和苹果酸脱氢酶(MDH)。

1.1 SDH SDH 有四种亚基(SDHA、SDHB、SDHC 和 SDHD),位于线粒体内膜 II 上。SDHA 是黄素蛋白,SDHB 是铁硫蛋白,为亲水性亚基,而 SDHC 和 SDHD 是疏水性的主要充当锚定蛋白。SDH 在 TCA 中将琥珀酸氧化脱氢成延胡索酸,氧化过程中释放电子,电子通过黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)传递到三磷酸腺苷(ATP)合成期间电子传递链的泛醌,使泛醌还原为泛醇^[7]。当 SDH 编码序列发生遗传缺陷将影响其生理功能,使携带者易发生 PPGL^[8]。此外,装配因子 SDHAF1 和 SDHAF2 辅助 SDHA 亚基形成完整功能性的 SDH,遗传缺陷也可导致 PPGL^[9]。SDH

* 基金项目:四川省卫生健康委员会普及应用类项目(17PJ514)。
[△] 通信作者,E-mail:meizi5337@163.com。
本文引用格式:赵帆,何詠,张玫.代谢酶在嗜铬细胞瘤/副神经节瘤发病机制中的研究进展[J].国际检验医学杂志,2020,41(8):984-988.

亚基相关基因突变特点及基因筛查建议见表 1。

表 1 SDH 亚基基因突变特点及筛查建议

SDH 突变亚基	疾病类型	特点	筛查建议
SDHA ^[10-11]	见于 Leigh 综合征; 遗传性 PPGL	呈散发性; 外显率低	低外显率表明需要严格监测 SDHA 基因突变携带者, 以及有危险因素家属的遗传咨询
SDHB ^[12-14]	多见于遗传性 PGL, 尤其是肾上腺 PGL	呈散发性; 突变率低; 外显率低; 异质性高; 高转移可能性	转移性 PPGL 患者建议检测 SDHB 突变基因。但 SDHB 突变基因外显率低, 建议相关患者遗传咨询时应基于所涉及的特定突变
SDHC	罕见于 PPGL	呈少发性	法裔加拿大人可优先考虑检测 SDHC 突变 (BOURDEAU 等 ^[15] 报道法裔加拿大人中 31% 的 PPGL 有 SDHC 突变基因)
SDHD ^[16]	常见于头颈部 PGL, 尤其是颈动脉体; 与交感神经 PGL 或 PCC 相关性不好	外显率高; 通常为无义突变; 与母体基因组印记有关, 突变典型的遗传模式为 11 号染色体母体拷贝数完全丢失	头颈部 PGL 建议筛查 SDHD 基因
SDHAF1	见于婴幼儿白质脑病 ^[17] ; PPGL 中尚无报道, 但不排除这种可能性	—	—
SDHAF2 ^[18-19]	罕见于副交感 PGL	发病年龄较小; 呈多发性; 无症状; 外显率高; 有家族性表现; 为印记基因	建议 SDHB、SDHC 和 SDHD 基因突变筛选阴性的年轻且散发副交感 PGL 患者, 筛查 SDHAF2 基因

注: —表示无数据。

1.2 其他代谢酶

1.2.1 FH 突变 PPGL 患者中 FH 基因突变与 SDHB 突变型恶性肿瘤有相似的表现遗传失调模式, 且 FH 突变患者的转移表型和多发性肿瘤显著高于非 FH 突变的患者, 揭示了 FH 在恶性和多发性 PPGL 中的作用^[20]。因此建议对恶性 PPGL 的基因检测除筛查 SDHB 外还应包括 FH。

1.2.2 IDH 突变 异柠檬酸脱氢酶 1 和 2 (IDH1 和 IDH2) 的点突变多发生在神经胶质瘤的发病早期^[21]。IDH 催化异柠檬酸氧化脱羧为 α-酮戊二酸 (αKG), IDH 酶的失活突变在 PPGL 中非常罕见。GAAL 等^[22]在一名 61 岁女性, 诊断为散发性颈动脉 PGL 患者中检测到体细胞杂合性突变。

1.2.3 MDH2 突变 2 型苹果酸脱氢酶 (MDH2) 催化苹果酸脱氢生成草酰乙酸, 草酰乙酸可再次进入 TCA 合成柠檬酸。最近在一例诊断为恶性 PGL 患者中检测到 MDH2 基因突变, 表明 MDH2 可作为 PPGL 的易感基因, 甚至可能与恶性转移相关^[23]。

2 代谢酶与假缺氧途径

PPGL 发病机制主要分为 3 个通路^[24]。(1)假缺氧途径: TCA 酶、Von Hippel-Lindau (VHL) 抑癌基因和缺氧诱导因子 (HIF) 等。(2)MAPK、PI3K-AKT 和 mTOR 激酶通路: 涉及转染期间重排 (RET)、神经纤维蛋白 1 (NF1) 抑癌基因、转录因子 (如 MYC 相关因子 X)、内体信号传导 (如跨膜蛋白 127)。(3)wnt

信号通路: 主要为 CSDE1 突变和 MAML3 融合基因, 也包括过表达 Wnt 和 Hedgehog 基因。

PPGL 发病机制之一是参与假缺氧途径, 共同特点为 HIF 稳定激活。HIFs 是异二聚体转录因子, 它们的诱导成分 α 亚基 (HIF1α 和 HIF2α) 由羟基化和蛋白酶体降解调控^[25]。羟基化主要取决于在 HIF 特定脯氨酸残基处的一类双加氧酶, 脯氨酰羟化酶 (PHD), PHD 的活性受氧浓度和 αKG 的调节。而 VHL 是 E3 泛素连接酶的底物识别成分, 将底物 HIF 靶向蛋白酶体降解。生理性低氧水平 PHD 可诱导 HIF 转录因子活化。在 PHD 或 VHL 突变肿瘤中, HIF 不能被羟化, 蛋白酶体降解减少, 导致 HIF 积聚, 或 HIF 基因本身突变, HIF 被诱导稳定化, 便可直接激活多个缺氧途径。此时缺氧途径的激活与氧浓度水平无关 (假缺氧), HIF 靶基因的表达持续激活, 引起细胞增殖、能量和代谢的失调、肿瘤侵袭和转移等。

而代谢酶参与 HIF 稳定主要为间接激活假缺氧信号通路。SDH 基因突变使 SDH 酶复合物失活, 琥珀酸不能氧化脱氢成延胡索酸导致琥珀酸积累, 而琥珀酸与 αKG 结构相似, 竞争性抑制 PHD 活性, 间接使得 HIF 稳定性增加并促进靶基因表达。FH 将延胡索酸转化为苹果酸, FH 失活使得前体代谢物延胡索酸积累, 与琥珀酸结构相似, 同样影响 αKG 依赖性酶, HIF 的稳定性增加^[26]。此外延胡索酸还通过蛋

白质的琥珀化作用,即共价结合蛋白质的半胱氨酸残基呈现 HIF 非依赖性的肿瘤发生机制。MDH2 失活不能催化苹果酸生成草酰乙酸,苹果酸类似于琥珀酸和延胡索酸积累,抑制 α -KG 依赖性酶,促进 HIF 靶基因的表达式。IDH 失活不能将异柠檬酸转化为 α KG,而将 α KG 还原成 D-2-羟基戊二酸,D-2-羟基戊二酸积累,直接竞争 α KG 而抑制相关酶,激活假缺氧信号通路。

3 代谢酶与表观遗传

表观遗传是环境与基因间相互作用而致的表型,PPGL 伴有表观遗传改变,常见类型为 DNA 甲基化修饰。DNA 甲基化受甲基化相关酶如含有 JmJc 结构域的组蛋白赖氨酸脱甲基酶(KDM)和 TET 家族的酶调节^[27],TET 酶氧化 5-甲基胞嘧啶为 5-羟甲基胞嘧啶,这两种酶都属于 α KG 依赖性双加氧酶。当 TCA 酶基因突变,代谢前体物质积累,竞争抑制 α KG 依赖性双加氧酶。KDM 失活不能将组蛋白赖氨酸去甲基化,研究证明琥珀酸或延胡索酸的积累导致细胞中组蛋白 H3 的甲基化增加^[28]。积累代谢物质还可通过与铁-硫结合位点结合抑制 TET 酶,防止 5-甲基胞嘧啶反复氧化,从而抑制去甲基化途径,使得 DNA 呈高甲基化状态,细胞分化停滞并促进恶性转化^[29]。启动子区高甲基化还使得编码苯乙醇胺 N-甲基转移酶下调(负责将去甲肾上腺素转化为肾上腺素),因此,代谢突变相关肿瘤无法完成儿茶酚胺的加工,不能产生肾上腺素,通常表现为去甲肾上腺素表型。研究表明这种高甲基化可通过加入去甲基化酶抑制剂地西他滨加以纠正^[30],说明代谢酶突变患者的超甲基化过程可逆,可能成为潜在的治疗靶点。

CpG 岛甲基化表型与肿瘤的发生发展、转移及预后相关,并证实存在于 SDHB 突变肿瘤中,进一步印证了 SDHB 突变表型高度恶化的可能性。SDHB 突变 PPGL 中某些基因的高甲基化可通过激活上皮-间质转化途径而发挥恶性转移的作用^[31]。一项研究揭露了 SDHC 甲基化在 PPGL 中的作用^[32]。而 SDHD 和 SDHAF2 突变引起的 PPGL 表观遗传修饰通常与母体基因组印记有关。尽管 TCA 酶突变肿瘤间甲基化谱表型相似,因为它们都是通过积累相似的底物竞争抑制 α KG 依赖性双加氧酶,但 α KG 依赖性双加氧酶对各种底物的易感性并不相同,表型间也存在一些差异,如 SDHB 突变肿瘤表型具有恶性转移的高风险,这可能与 SDHB 突变导致 SDH 复合物功能完全丧失,存在更多的底物积累及更强的去甲基化抑制作用,而其他亚基中的突变导致酶活性仅部分降低有关^[33]。在 FH 缺陷中,假缺氧途径的激活和表观遗传修饰依赖于活性氧(ROS),FH 突变肿瘤中 ROS 水平增加^[34]。

总之,代谢酶基因突变使 TCA 中前体代谢物异常积累,从而抑制 α KG 依赖性酶,增加 HIF 的稳定

性,间接参与了假缺氧信号通路,促进合成代谢和血管生成,提供了促肿瘤生长以及侵袭转移的优势。代谢酶突变还可通过表观遗传修饰(蛋白质、DNA 高甲基化)影响基因表达并使细胞分化受抑而导致肿瘤形成^[35]。

4 靶向治疗及未来方向

代谢酶基因突变引起的 PPGL 通常与恶性转移相关,尤其是 SDHB 和 FH 突变,而目前缺乏有效的治疗策略。PPGL 靶向治疗主要包括:mTOR 抑制剂:依维莫司,但观察到的效果不佳^[36];抗血管生成分子:沙利度胺、舒尼替尼、凡德他尼;热休克蛋白 90;HER2/neu 抑制剂;羧肽酶 E 等^[37]。

代谢酶突变诱导假缺氧途径激活,可作为 PPGL 的靶向治疗。HIF 抑制剂在小鼠的各种人类肿瘤异种移植中显示出显著的抗肿瘤活性。选择性 HIF 拮抗剂 PT2399 可诱导 VHL 缺陷型透明细胞肾癌小鼠模型中肿瘤消退,这个小鼠模型主要特点为 VHL 基因失活和随后的 HIF 活化^[38]。此外,PT2385 与 HIF-2 α 结合阻止 HIF-2 α 二聚化和形成活性 HIF 转录复合物,也可能为一种治疗选择^[39]。HIF 间接激活途径,是由于代谢底物的积累,竞争抑制 α KG 依赖性酶,HIF 的稳定性增加而持续激活。理论上,使用 α KG 可克服代谢酶失活的结果。在 SDHB 缺陷型细胞中,通过蛋白抑制调节因子(如组蛋白脱乙酰酶抑制剂)可增加线粒体 SDHB 蛋白的稳定性^[40]。

代谢酶还与 PPGL 表观遗传修饰相关,表明组蛋白和 DNA 去甲基化剂可用于治疗 PPGL。理论上通过直接抑制 TCA 酶的突变也可抑制肿瘤形成。由于肿瘤细胞代谢需要葡萄糖、谷氨酰胺和脂肪酸等能量的供应,通过抑制葡萄糖转运蛋白和谷氨酰胺转运蛋白抑制能量的摄取,糖酵解酶、谷氨酰胺分解抑制剂和脂肪酸酶抑制剂等控制能量的代谢,也可用于治疗 PPGL。此外,代谢突变相关肿瘤 ROS 水平增加,因此,抑制 ROS 的产生也成为潜在的治疗靶点。综上,代谢途径相关作用机制为 PPGL 患者提供了新的治疗方向,这些靶向药物是否有效还有待进一步研究证实。

参考文献

- [1] 中华医学会内分泌学会肾上腺学组.嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗的专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2016,32(3):181-187.
- [2] BAYSAL B E,DEVILIN B. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma[J]. Science, 2000, 287(5454): 848-851.
- [3] 齐季瑛,苏頌为.三羧酸循环在嗜铬细胞瘤和副神经节瘤中的相关研究进展[J].中华内分泌代谢杂志,2018,34(5):423-425.
- [4] JOCHMANOVA I, PACAK K. Pheochromocytoma: the First Metabolic Endocrine Cancer[J]. Clin Cancer Res,

- 2016, 22(20):5001-5011.
- [5] DESIDERI E, VEGLIANTE R, CIRIOLO M R. Mitochondrial dysfunctions in cancer: genetic defects and oncogenic signaling impinging on TCA cycle activity[J]. *Cancer Lett*, 2014, 356(2):217-223.
- [6] LU J, TAN M, CAI Q. The warburg effect in tumor progression: mitochondrial oxidative metabolism as an anti-metastasis mechanism[J]. *Cancer Lett*, 2014, 356(2):156-164.
- [7] FAVIER J, AMAR L, GIMENEZ-ROQUEPLO A. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(2):101-111.
- [8] PASINI B, STRATAKIS C A. SDH mutations in tumorigenesis and inherited endocrine tumours: lesson from the pheochromocytoma-paraganglioma syndromes[J]. *J Intern Med*, 2010, 266(2):19-42.
- [9] TOMLINSON I P, GOTTLIEB E. Mitochondrial tumour suppressors: a genetic and biochemical update[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(11):857-866.
- [10] BURNICHON N, BRIERE J J, LIBE R, et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(15):3011-3020.
- [11] VAN K D T, MENSENKAMP A R, TOPS C, et al. Clinical aspects of SDHA-related Pheochromocytoma and Paraganglioma; a nationwide study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(2):438-445.
- [12] RIJKEN J A, NIEMEIJER N D, JONKER M A, et al. The Penetrance of Paraganglioma and Pheochromocytoma in SDHB germline mutation carriers[J]. *Clin Genet*, 2018, 93(1):60-66.
- [13] HENSEN E F, BAYLEY J P. Recent advances in the genetics of SDH-related paraganglioma and pheochromocytoma[J]. *Fam Cancer*, 2011, 10(2):355-363.
- [14] RIJKEN J A, NIEMEIJER N D, CORSSMIT E P M, et al. Low penetrance of paraganglioma and pheochromocytoma in an extended kindred with a germline SDHB exon 3 deletion[J]. *Clin Genet*, 2016, 89(1):128-132.
- [15] BOURDEAU I, GRUNENWALD S, BURNICHON N, et al. A SDHC founder mutation causes paragangliomas (PGLs) in the french canadians; new insights on the SDHC-Related PGL[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(12):4710-4718.
- [16] HOEKSTRA A S, HENSEN E F, JORDANOVA E S, et al. Loss of maternal chromosome 11 is a signature event in SDHAF2, SDHD, and VHL-related paragangliomas, but less significant in SDHB-related paragangliomas[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9):14525-14536.
- [17] MAIO N, GHEZZI D, VERRIGNI D, et al. Disease-causing SDHAF1 mutations impair transfer of Fe-S Clusters to SDHB[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(2):292-302.
- [18] KUNST H P, RUTTEN M H, DE MÖNNINK J P, et al. SDHAF2 (PGL2-SDH5) and hereditary head and neck paraganglioma[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(2):247-254.
- [19] BAYLEY J P, KUNST H P, CASCON A, et al. SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(4):366-372.
- [20] CASTROVEGA L J, BUFFET A, DE CUBAS A A, et al. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(9):2440-2446.
- [21] REITMAN Z J, JIN G, KAROLY E D, et al. Profiling the effects of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations on the cellular metabolome[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(8):3270-3275.
- [22] GAAL J, BURNICHON N, KORPERSHOEK E, et al. Isocitrate dehydrogenase mutations are rare in pheochromocytomas and paragangliomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(3):1274-1278.
- [23] CASCÓN A, COMINOMÉNDEZ I, CURRÁSFREIXES M, et al. Whole-exome sequencing identifies MDH2 as a new familial paraganglioma gene[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(5):53-56.
- [24] JOCHMANOVA I, PACAK K. Genomic landscape of Pheochromocytoma and Paraganglioma[J]. *Trends Cancer*, 2018, 40(1):6-9.
- [25] DAHIA P L. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(2):108-119.
- [26] YANG M, TERNETTE N, SU H, et al. The succinated Proteome of FH-Mutant tumours[J]. *Metabolites*, 2014, 4(3):640-654.
- [27] BJÖRKLUND P, BACKMAN S. Epigenetics of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 469(1):92-97.
- [28] XIAO M, YANG H, XU W, et al. Inhibition of α -KG-dependent histone and DNA demethylases by fumarate and succinate that are accumulated in mutations of FH and SDH tumor suppressors[J]. *Genes Dev*, 2012, 26(12):1326-1338.
- [29] KOHLI R M, ZHANG Y. TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation[J]. *Nature*, 2013, 502(7472):472-479.
- [30] LETOUZÉ E, MARTINELLI C, LORIoTET C, et al. SDH Mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma[J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(6):739-752.
- [31] LORIoT C, BURNICHON N, GADESSAUD N, et al. Epithelial to mesenchymal transition is activated in metastatic pheochromocytomas and paragangliomas caused by SDHB gene mutations[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6):954-962.
- [32] BERNARDO-CASTIÑEIRA C, VALDÉS N, SIERRA M I, et al. SDHC promoter methylation, a novel pathogenic mechanism in parasympathetic paragangliomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(1):295-305.
- [33] YANG M, POLLARD P J. Succinate: a new epigenetic

hacker[J]. Cancer Cell, 2013, 23(6): 709-711.

[34] SULLIVAN L B, MARTINEZ-GARCIA E, NGUYEN H, et al. The proto-oncometabolite fumarate binds glutathione to amplify ROS-dependent signaling[J]. Mol Cell, 2013, 51(2): 236-248.

[35] RICHTER S, EISENHOFER G. Tumor metabolism and metabolomics of pheochromocytomas and paragangliomas; diagnostic and therapeutic nuclear medicine for neuroendocrine tumors [M]. Contemporary Endocrinology Humana Press, Cham, 2017: 239-250.

[36] DRUCE M R, KALTSAS G A, FRAENKEL M, et al. Novel and evolving therapies in the treatment of malignant phaeochromocytoma: experience with the mTOR inhibitor everolimus (RAD001) [J]. Horm Metab Res, 2009, 41(9): 697-702.

[37] ANGELOUSI A, DIMITRIADIS G K, ZOGRAFOS G, et al. Molecular targeted therapies in adrenal, pituitary and parathyroid malignancies[J]. Endocr Relat Cancer, 2017, 24(6): 239-259.

[38] CHO H, DU X, RIZZI J P, et al. On-target efficacy of a HIF2 α antagonist in preclinical kidney cancer models[J]. Nature, 2016, 539(7627): 107-111.

[39] TOLEDO R A. New HIF2 α inhibitors; potential implications as therapeutics for advanced pheochromocytomas and paragangliomas[J]. Endocr Relat Cancer, 2017, 24(9): 9-19.

[40] YANG C, MATRO J C, HUNTOON K M, et al. Missense mutations in the human SDHB gene increase protein degradation without altering intrinsic enzymatic function[J]. Faseb J, 2012, 26(11): 4506-4516.

(收稿日期: 2019-09-08 修回日期: 2020-01-05)

• 综 述 •

新型冠状病毒感染的临床表现及其实验室检测技术进展*

魏徵霄 综述, 李青峰 审校 Δ

(四川省成都市公共卫生临床医疗中心, 四川成都 610066)

摘 要:新型冠状病毒(SARS-CoV-2)属于冠状病毒属, 是一种主要通过呼吸道传播的 RNA 病毒, 具有极高传染性, 被世界卫生组织列为对人类危害最严重的病毒之一。目前尚无批准上市的用于预防 SARS-CoV-2 的疫苗, 该病毒导致的 2019 年新型冠状病毒肺炎(COVID-19)需要通过实验室检测才能明确。为了解 SARS-CoV-2 的研究进展, 该文综述了该病毒的特征、感染的流行病学、实验室检测技术, 以期为诊断和防控新型冠状病毒病提供参考。

关键词:新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 感染; 实验室检测技术

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.08.023 **中图法分类号:**R563.1

文章编号:1673-4130(2020)08-0988-05 **文献标识码:**A

An overview of the clinical manifestations of novel coronavirus infection and its laboratory detection methods*

WEI Zhengxiao, LI Qingfeng Δ

(Chengdu Public Health Clinical Medical Center, Chengdu, Sichuan 610066, China)

Abstract: The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) belongs to the genus Coronavirus, which is an RNA virus transmitted through the respiratory tract. It has high infectivity. It is listed by the World Health Organization as one of the most harmful viruses to humans. There is no vaccine approved for marketing SARS-CoV-2 at present. The corona virus diseases 2019 (COVID-19) caused by this virus needs to be confirmed by laboratory tests. In order to understand the research progress of SARS-CoV-2, this article reviews the virus characteristics, epidemiology, and laboratory detection technology, with a view to providing a reference for the diagnosis and prevention of SARS-CoV-2.

Key words: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; corona virus disease 2019; infection; laboratory detection technology

* 基金项目: 四川省科技厅新冠专项(2020YFS0004)。

Δ 通信作者, E-mail: 1308575984@qq.com。

本文引用格式: 魏徵霄, 李青峰. 新型冠状病毒感染的临床表现及其实验室检测技术进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(8): 988-992.