

## 多发性内分泌肿瘤 1 型 6 例及其家系研究

徐文彬, 陆子鹏, 吴峻立, 苗毅\*

(南京医科大学第一附属医院胰腺中心, 普外科实验室, 南京医科大学胰腺研究所, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:分析 6 例多发性内分泌肿瘤 1 型(MEN1)患者及其家系成员的临床特点,研究 MEN1 基因突变特征。方法:收集患者及家系成员的临床资料,提取 6 例患者及其各自家系成员(共 13 例)外周血 DNA,对 MEN1 基因编码区 9 个外显子进行 PCR 扩增,产物直接测序。结果:家系 1 中 2 例患者和 2 例家系成员 MEN1 基因第 10 外显子存在杂合突变 c.1378C>T,家系 2 中 1 例患者 MEN1 基因第 2 外显子存在杂合突变 c.80C>G,家系 3 中先证者及其母亲 MEN1 基因第 9 外显子存在杂合突变 c.1225T>C,其余人员均未发现突变。其中 MEN1 基因突变 c.80C>G 和 c.1225T>C 为新发现的突变类型,c.1378C>T 为已知突变类型。结论: MEN1 基因突变分析有助于 MEN 1 患者早期诊断及其亲属的筛查。本研究发现 2 种新的 MEN1 突变类型能增加研究者对于 MEN1 遗传学特征的认识。

**[关键词]** 多发性内分泌肿瘤 1 型; MEN1 基因; 基因突变

**[中图分类号]** R736

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2016)08-973-06

**doi:**10.7655/NYDXBNS20160816

## Multiple endocrine neoplasia type 1: six cases and analysis of their pedigrees

Xu Wenbin, Lu Zipeng, Wu Junli, Miao Yi\*

(Pancreas Center, Lab for Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of NJMU, Pancreas Institute of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To analyze the clinical characters of six patients of multiple endocrine neoplasia type 1(MEN1) and their family members and investigate the features of MEN1 gene mutation in these families. **Methods:** Clinical data of MEN1 patients and their family members was collected. Genomic DNA was extracted from peripheral blood of six patients and their respective family members (thirteen in total), then the 9 exons in coding sequences of MEN1 gene was amplified by PCR and subjected to direct sequencing. **Results:** We detected a heterozygous mutation within exon 10(c.1378C>T) in two patients and two relatives in pedigree 1, a heterozygous mutation within exon 2(c.80C>G) in one of patients in pedigree 2 and a heterozygous mutation within exon 9(c.1225T>C) in the proband and her mother in pedigree 3, respectively. No mutation was found in other patients or relatives. The detected c.80C>G and c.1225T>C were two novel types of MEN1 mutation, while the mutation of c.1378C>T in MEN1 gene was already known. **Conclusion:** Analysis of MEN1 gene mutation contributes to early diagnosis of MEN1 patients and screening of family members. The two novel types of MEN1 gene mutation in this study may increase our knowledge concerning genetic feature of MEN1.

**[Key words]** multiple endocrine neoplasia type 1; MEN1 gene; gene mutation

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(08): 973-978]

多发性内分泌肿瘤 1 型(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1) 是一种由 MEN1 基因突变所导致的常染色体显性遗传病,发病率为 1/10 000 ~ 1/100 000<sup>[1]</sup>,表现为多器官肿瘤或增生病变同时或

异时出现的临床综合征,其中最为常见的有原发性甲状旁腺功能亢进(增生或腺瘤)、胰腺神经内分泌肿瘤和垂体前叶肿瘤,至少符合上述 2 项诊断就能临床诊断 MEN1<sup>[2]</sup>。MEN1 基因是位于 11 号染色体长臂(11q13)的肿瘤抑制基因,长 9 kb,包含 10 个外显子。其中第 2~10 外显子为编码区,编码包含 610 个氨基酸的 menin 蛋白。该蛋白在细胞分裂和增殖、细胞周期调控、基因组稳定性等方面具有重要作用。

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81272239);国家自然科学基金青年基金(81300351)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: miaoyi@njmu.edu.cn

MEN1 基因突变能导致 menin 蛋白功能缺失, 进而引起多发性肿瘤发生<sup>[3]</sup>。基因突变分析是 MEN1 患者诊断及其家系成员基因筛查的重要方法。本研究通过对 6 例临床诊断为 MEN1 的患者及其家系成员进行外周血 MEN1 基因检测, 研究 MEN1 患者和家系成员的基因突变情况, 为 MEN1 的诊断和筛查提供方法和依据。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

##### 1.1.1 家系 1(图 1A)

先证者(A. II:1), 女, 37 岁, 因“体检发现左侧肾上腺占位 1 年”于 2015 年 5 月入院, 生化及影像学检查提示左侧肾上腺占位、甲旁亢、垂体微腺瘤, 先后行肾上腺及甲状旁腺手术, 术后病理示肾上腺皮质腺瘤及甲状旁腺增生。术后 5 个月复查血钙、血甲状旁腺激素(PTH)降至正常, 垂体微腺瘤未予治疗, 定期复查。既往有泌尿系结石反复发作病史 8 年, 多次行体外超声碎石治疗, 无高血压史(图 1A)。

先证者妹妹(A. II:3), 女, 36 岁, 因“闭经、溢乳半年”于 2015 年 8 月入院, 查体甲状腺左叶下极触及结节, 挤捏乳头见少许白色液体流出, 结合生化及影像学检查考虑泌乳素瘤、甲旁亢、胰腺多发占位, 予口服溴隐亭治疗后闭经、泌乳症状恢复正常, 先后行胰腺及甲状旁腺手术, 病理及免疫组化示胰腺神经内分泌肿瘤(PNEN)和甲状旁腺增生、右侧甲状腺微小乳头状癌, 术后血 PTH 恢复正常, 血钙稍低。既往有胃溃疡病史, 行内科治疗后好转。

先证者父亲(A. I:1)有泌尿系结石反复发作及体外超声碎石治疗史数年, 其余成员体健, 未发现 MEN1 相关临床表现。

##### 1.1.2 家系 2(图 1B)

先证者(B. II:1), 女, 58 岁, 34 岁时因“反复头晕、意识不清 1 年”于 1991 年 11 月入院, 结合相关辅助检查考虑胰岛素瘤, 行手术后症状无再发, 病理证实诊断。1995 年 11 月因“溢乳 2 年, 闭经 5 个月”再次入院, 结合生化和影像学证据诊断泌乳素瘤, 行手术治疗后予口服溴隐亭可控制泌乳症状。2011 年 3 月体检时生化及影像学检查提示甲旁亢, 行手术治疗, 病理为甲状旁腺增生。患者既往有泌尿系结石反复发作史 30 年, 行手术及多次体外超声碎石治疗。2015 年 6 月复查血糖、血钙、血泌乳素(PRL)正常, 血 PTH 稍偏高(图 1B)。

先证者妹妹(B. II:3), 女, 54 岁, 因“体检 B 超发

现胰腺占位 1 个月”于 2014 年 9 月入院, 无异常症状和体征, 生化及影像学检查提示胰腺多发占位、甲旁亢、垂体微腺瘤, 先后行胰腺及甲状旁腺手术, 术后病理及免疫组化示 PNEN 和甲状旁腺增生, 患者的相关影像学及术后病理资料见图 2。术后半年复查血钙、血 PTH 降至正常, 垂体微腺瘤未予治疗, 定期复查。既往因子宫内膜异位症行全子宫切除术, 故未生育。

先证者的女儿(B. III:1), 2013 年有泌尿系结石发作行体外超声碎石病史, 2 年来多次查血钙、血 PTH 均稍偏高。父亲(B. I:1)53 岁时因“脑血管意外”去世, 母亲(B. I:2)63 岁时因“绒毛膜癌”去世, 其余成员体健, 未发现 MEN1 相关临床表现。

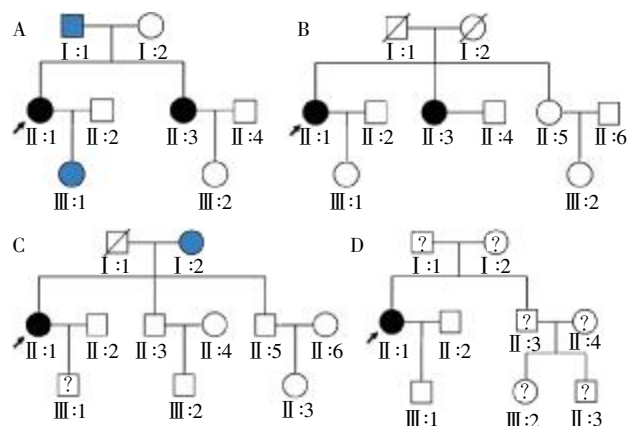
##### 1.1.3 家系 3(图 1C)

先证者(C. II:1), 女, 57 岁, 因“左侧腰背部疼痛不适半月”于 2015 年 3 月入院, 生化及影像学检查提示胰腺多发占位、肾上腺占位、甲旁亢、垂体微腺瘤。胰腺占位行手术治疗, 病理及免疫组化示 PNEN。甲状旁腺及垂体病变轻微, 暂予观察。既往因子宫肌瘤行全子宫切除术史。

先证者父亲(C. I:1), 75 岁时因肺癌去世, 其余成员体健, 未发现 MEN1 相关临床表现。

##### 1.1.4 家系 4(图 1D)

先证者(D. II:1), 女, 39 岁, 因“反复消化性溃疡发作伴穿孔 3 年”于 2014 年 11 月入院, 已行多次胃部手术治疗, 生化及影像学检查提示胃泌素瘤、右侧肾上腺占位、甲旁亢、垂体微腺瘤, 体检可及背部及右上臂脂肪瘤, 分别行胃泌素瘤、肾上腺和甲



A: 家系 1; B: 家系 2; C: 家系 3; D: 家系 4。黑色箭头所指为先证者, 黑色表示临床诊断的 MEN1 患者, 蓝色表示尚未得到临床诊断的 MEN1 突变基因携带者, 空白表示未测得 MEN1 基因突变且未诊断 MEN1 的家系成员, 斜线表示已经去世, 问号表示该家属拒绝行基因检测。

图 1 MEN1 患者的家系图谱

Figure 1 Pedigrees of MEN1 patients

状旁腺手术治疗, 病理及免疫组化确诊胃泌素瘤、肾上腺皮质腺瘤及甲状旁腺增生。术后坚持服用奥美拉唑、罗盖全、碳酸钙治疗, 垂体微腺瘤予观察随访。2015 年 9 月复查胃镜示吻合口炎及空肠小溃疡, 血胃泌素、血钙、血 PTH 均正常。

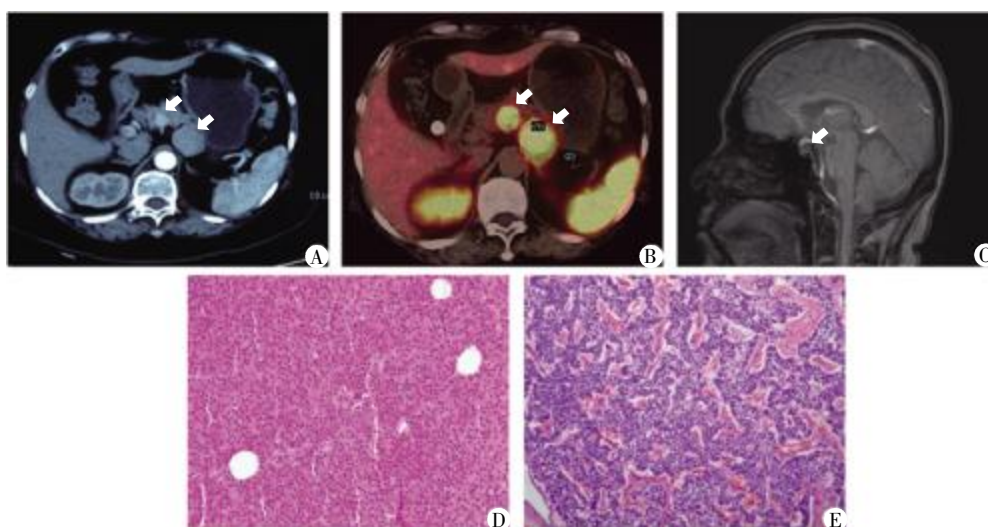
先证者父亲(D. I :1), 2005 年有胃溃疡病史, 内科保守治疗后好转, 其余成员体健, 未发现 MEN1 相关临床表现。

6 例患者的生化及影像学检查资料见表 1、2。

## 1.2 方法

### 1.2.1 样本收集

抽取 6 例 MEN1 患者及 13 例家系成员外周静脉血 5 mL, -80℃ 保存待用。遵循知情同意的原则, 所有患者及其家系中接受研究的成员均被告知本次研究的方法及临床意义, 与患者无血缘关系的成员未在本研究范围内。



A: 腹部增强 CT 显示胰腺多发占位 (白色箭头所指示); B:  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC 生长抑素受体显像显示胰腺多发高摄取病灶 (白色箭头所指示); C: 头颅 MRI 显示垂体微腺瘤 (白色箭头所指示); D: 甲状旁腺术后组织病理显示为甲状旁腺增生 (HE,  $\times 100$ ); E: 胰腺术后组织病理显示为胰腺神经内分泌肿瘤 (HE,  $\times 100$ )。

图 2 家系 2 先证者妹妹 (B. II :3) 的影像学 and 病理学检查图片

Figure 2 Pictures of radiological and pathological examination of proband's sister (B. II :3) in pedigree 2

表 1 6 例 MEN1 患者首次入院或相关病变诊治前的血液生化检查结果

Table 1 Results of biochemical examination in six MEN1 patients

检查项目	A. II :1	A. II :3	B. II :1	B. II :3	C. II :1	D. II :1	参考值
空腹血糖 (mmol/L)	4.62	3.44	2.09	6.35	6.83	4.50	3.90~6.10
血钙 (mmol/L)	2.95	2.90	3.01	2.74	2.91	3.12	2.20~2.65
血磷 (mmol/L)	0.76	0.75	0.83	1.03	0.79	0.63	0.81~1.45
血钾 (mmol/L)	4.2	4.4	4.5	3.9	4.5	3.4	3.5~5.3
PTH (pg/mL)	456.5	400.5	436.0	129.6	101.7	217.2	12.0~88.0
ALP (U/L)	172.7	103.0	-	144.2	108.6	132.2	30.0~120.0
空腹胰岛素 (pmol/L)	-	179.0	160.0	137.7	-	26.2	17.8~173.0
空腹 C 肽 (pmol/L)	-	1 150.0	-	1 181.0	-	-	370.0~1470.0
胰高血糖素 (pg/mL)	-	150.3	-	598.0	-	-	<200.0
胃泌素 (ng/L)	-	132.24	-	-	-	198.95	<106.50
PRL (mU/L)	2113.63	1 885.35	3 059.16	849.97	530.21	773.39	70.80~566.40
生长激素 (ng/mL)	0.116	0.116	-	1.834	0.246	0.345	0.010~3.607
TSH (mU/L)	7.86	6.85	-	1.60	-	2.65	0.27~4.20
ACTH (pg/mL)	19.97	52.23	-	39.94	13.42	114.70	7.20~63.30
皮质醇 (nmol/L)	210.00	240.00	-	490.00	280.00	370.00	170.00~440.00
降钙素 (pg/mL)	63.2	46.3	-	27.2	-	77.4	<100.0

-: 未行检查; PTH: 甲状旁腺激素; ALP: 碱性磷酸酶; PRL: 泌乳素; TSH: 促甲状腺激素; ACTH: 促肾上腺皮质激素。

表 2 6 例 MEN1 患者首次入院或相关病变诊治前的影像学检查结果  
Table 2 Results of image work-ups in six MEN1 patients

检查项目	A. II:1	A. II:3	B. II:1	B. II:3	C. II:1	D. II:1
颈部 CT/MRI	甲状旁腺增大	-	-	-	-	甲状旁腺增大
<sup>99m</sup> TcMIBI 甲状旁腺显像	甲旁亢	甲旁亢	甲旁亢	甲旁亢	甲旁亢	甲旁亢
腹部 CT/MRI	肾上腺占位 泌尿系结石	胰腺占位	胰腺占位 泌尿系结石	胰腺占位 泌尿系结石	胰腺占位 肾上腺占位 泌尿系结石	胰腺占位 肾上腺占位 泌尿系结石
超声内镜	-	胰腺占位	-	胰腺占位	-	-
<sup>68</sup> Ga-DOTA-NOC*	-	-	-	胰腺阳性灶	-	胰腺阳性灶
头颅 CT/MRI	垂体微腺瘤	垂体微腺瘤	垂体微腺瘤	垂体微腺瘤	垂体微腺瘤	垂体微腺瘤

-, 未行检查; \*: <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC 生长抑素受体显像。

### 1.2.2 基因组 DNA 提取

采用血液 DNA 提取试剂盒(D3392-1, Omega 公司, 美国)提取外周血基因组 DNA。

### 1.2.3 PCR 扩增

应用 PCR 扩增 MEN1 基因编码区的第 2~10 号外显子以及外显子和内含子交界区, 所用引物参考文献[4](表 3)。PCR 反应体系总体积 40 μL, 其

中包括: 人基因组 DNA 80 ng(2.5 μL), 上、下游引物各 0.5 μL(20 μmol/L), 2×Prime STAR Max DNA Polymerase(TaKaRa 公司, 日本)20.0 μL 和 DEPC 水 16.5 μL。PCR 反应条件: 95℃预变性 5 min; 94℃变性 10 s, 57.9~65.5℃退火 5 s(退火温度根据引物而有不同), 72℃延伸 10 s, 共经历 35 个循环; 最后 72℃末次延伸 10 min。

表 3 MEN1 基因 PCR 扩增引物  
Table 3 PCR primers of MEN1 gene

外显子	正向引物序列(5'→3')	反向引物序列(5'→3')	产物长度(bp)	退火温度(℃)
2	CGGGCGGGTGGAAACCTTAGC	TGAGGGGGCAGAGGTGAGGTTGA	801	65.5
3	GGAAGGGATGGAGGATAAGTG	CAGGAAAAGGGGCTCTTCTGT	503	59.2
4	ACACCCCTTCTTCCATCAC	TTCTGGGACCAGCCCTTTAAT	470	57.9
5-6	ATTAAAGGGCTGCTCCAGAA	AGTGAGACTGGATGGGCGATA	473	61.2
7	GAGAAAGAGAAGGGCCCTGAG	GGAGGGAGGAAAGATGTGAC	583	59.2
8	CAGCATCATTTTCAGTGAGG	TCCCTAATCCCCTACATGCAG	361	61.2
9	GCCCACGTTGGACGGGACTGA	CCCATCCCACCCAGGGGGTCT	583	65.5
10	GAGACCCCTGGGTGGGATGG	CCTTTGGGCTGGGGCAGAAC	672	65.5

### 1.2.4 琼脂糖凝胶电泳

将 PCR 产物于 2% 的琼脂糖凝胶中进行电泳, 用 Goldview 核酸染料染色, 所得结果在化学发光凝胶成像系统中观察。各外显子片段 PCR 产物电泳结果见图 3。

### 1.2.5 DNA 测序

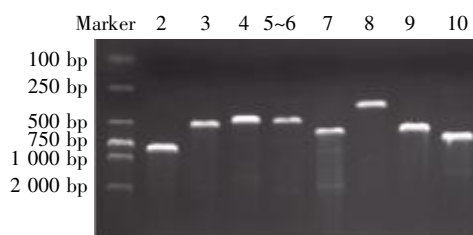


图 3 MEN1 基因第 2~10 外显子的 PCR 产物电泳图

Figure 3 Electrophoresis pattern of exon 2~10 in MEN1 gene

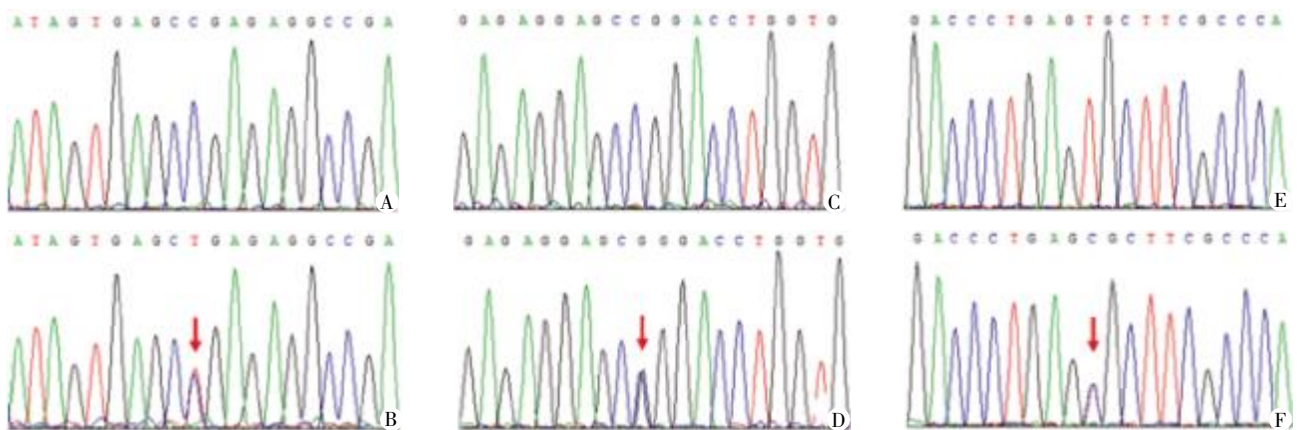
PCR 产物由华大基因公司完成测序, 所有样本均经双向测序, 结果完全一致。测序结果应用 Chromas 软件进行观察, 并与 NCBI GenBank 数据库中正常 MEN1 基因序列比对。

## 2 结果

### 2.1 基因突变分析结果

家系 1 中 2 名患者(A. II:1、A. II:3)在第 10 号外显子内第 1378 位的核苷酸均发生了 C>T 的杂合突变(c.1378C>T, P.Arg460Ter)(图 4B), 导致其对应的第 460 位密码子所编码的精氨酸变为终止密码, 同时, 先证者的父亲(A. I:1)和女儿(A. III:1)也发现相同的杂合突变, 家系中其他成员均未发现 MEN1 基因突变。

家系 2 中先证者(B. II:1)未发现 MEN1 基因突变, 而先证者妹妹(B. II:3)在第 2 号外显子内



A、C、E: 正常人; B: 箭头所指为家系 1 先证者(A. II:1)在第 10 外显子内第 1 378 位核苷酸发生的 C>T 杂合突变; D: 箭头所指为家系 2 先证者妹妹(B. II:3)在第 2 外显子内第 80 位核苷酸发生的 C>G 杂合突变; F: 箭头所指为家系 3 先证者(C. II:1)在第 9 外显子内第 1 225 位核苷酸发生的 T>C 杂合突变。

图 4 MEN1 患者和正常人的基因测序结果

Figure 4 Results of genetic sequencing in MEN1 patients and normal persons

发生了 C>G 的杂合突变(c.80C>G, P.Pro 32 Arg)(图 4D), 家系中其他成员未发现 MEN1 基因突变。

家系 3 中先证者(C. II:1)在第 9 号外显子内存在 T>C 的杂合突变(c.1225T>C, P.Cys414Arg)(图 4F), 其母亲(C. I:2)也发现了相同杂合突变, 其他成员未发现 MEN1 基因突变。

家系 4 中先证者(D. II:1)及其儿子(D. III:1)均未发现 MEN1 基因突变。

## 2.2 家系成员随访结果

家系 1 中 MEN1 患者以外的家系成员均于 2015 年 12 月行相关生化检查, 其中先证者父亲(A. I:1)血钙 2.78 mmol/L, 血 PTH 153.80 pg/mL, 均高于正常范围; 血磷 0.57 mmol/L, 低于正常值下限; 其余生化指标正常, 暂未行影像学检查。其余家系成员生化检查未发现异常。

家系 2 中先证者女儿(B. III:1)于 2015 年 8 月复查血钙 2.70 mmol/L, 血 PTH 132.40 pg/mL, 血 TSH 4.510 mU/L, 较正常值范围均升高; 血 PRL 正常, 拒行相关影像学检查。

家系 3 中先证者的亲属自觉体健, 均未行相关实验室和影像检查。

家系 4 中先证者儿子(D. III:1)于 2015 年 9 月检查血钙 2.66 mmol/L, 血 PTH 128.00 pg/mL, 均高于正常范围; 血 PRL 4 237.2 mU/L, 明显升高; 拒行相关影像学检查。

## 3 讨论

MEN1 型是具有常染色体显性遗传特点的临床

综合征, 除了常见的甲状旁腺、胰腺、垂体病变外, 还可出现累及胃肠道、肾上腺、支气管、胸腺的内分泌肿瘤以及脂肪瘤、血管纤维瘤、胶质瘤等非内分泌肿瘤, 故临床表现多种多样, 早期临床诊断有时较为困难。MEN1 基因突变是目前仅知的能够导致 MEN1 发病的基因事件<sup>[2]</sup>, 在 MEN1 患者中已发现了 500 余种不同 MEN1 基因突变类型, 在编码区 9 个外显子都可出现, 大多数 MEN1 基因发生的无义突变和插入或缺失的移框突变会引起 menin 蛋白的缩短或突变下游的氨基酸改变, 导致其功能缺失或异常, 进而引发疾病<sup>[5]</sup>。

家系 1 中检测发现的突变类型 c.1378C>T 已见于国内外相关报道, 为潜在的热点突变位点之一, 其突变频率为 2.6%, 其作为 MEN1 致病突变位点已被确认<sup>[5]</sup>, 这种无义突变使终止密码子 TGA 提前出现, 导致 menin 蛋白缩短以致其功能缺失而引发疾病<sup>[3]</sup>。因此, 检测到这种突变类型有助于进一步诊断以及治疗。MEN1 基因突变的外显率会随着年龄的增长而升高, 在 20 岁时约 40%, 到 50 岁可达 95%<sup>[5]</sup>, 因此先证者女儿(A. III:1)虽尚未发现相关临床异常, 仍需规律复查和终生随访, 以期早期发现异常进行干预, 而先证者父亲(A. I:1)有相关化验检查异常, 亟需进一步完善检查评估和治疗。

在家系 2 中先证者妹妹(B. II:3)检测到的 c.80C>G 和家系 3 中先证者(C. II:1)及其母亲(C. I:2)检测到的 c.1225T>C 两种类型的点突变, 通过查找 MEN1 基因突变数据库及相关文献, 未发现国内外先前有报道, 并且两种突变所在密码子所对应的氨

氨酸在不同物种之间具有高度的保守性,因此,为两种新发现的突变类型。这两种错义突变将导致单个氨基酸的改变,其对于 menin 蛋白结构和功能的影响尚需进一步研究分析。但已有研究发现,MEN1 基因错义突变可能导致发生单个氨基酸改变的 menin 蛋白快速降解,从而能引起其功能缺失<sup>[6]</sup>。c.1225T>C 突变类型在家系中的遗传性得到验证,而 c.80C>G 突变类型在家系中单独出现,无法说明其遗传自亲代还是来源于生殖细胞系的新生突变,但无论何种情况,均有遗传至子代的可能<sup>[7]</sup>。以上两种新发现的 MEN1 基因突变类型是对国人 MEN1 基因突变类型数据库的良好补充,能增加人们对 MEN1 遗传学特征的认识。

结合现有的临床资料,本研究也发现,虽然具有相同突变类型,但家系 1 中先证者(A. II :1)及其妹妹(A. II :3)、父亲(A. I :1)的发病部位、临床表现以及症状轻重都不尽相同,家系 3 中先证者(C. II :1)发病,而其母亲(C. I :2)尚未发现任何临床异常,这些都验证了 MEN1 临床表现的多样性特点,其基因型和表型之间的相关性仍有待深入研究。

家系 2 中先证者(B. II :1)和家系 4 中先证者(D. II :1)在 MEN1 基因编码区外显子及剪接位点均未发现基因突变,这种情况见于 5%~25%的患者,原因可能为启动子、非翻译区、内含子的突变或是大片的基因缺失,也可能为 CDC73、CASR、AIP 等其他基因突变所致的拟表型的发生<sup>[8]</sup>。通过随访发现,两者的子代(B. III :1、D. III :1)有不同程度的 MEN1 相关临床表现或是实验室检查异常,虽然临床尚未诊断 MEN1,却提供了宝贵的遗传线索,对此,进一步的诊断和研究方法包括:辅助检查的完善、长期的随访和观察、基因检测方法的改进和 MEN1 以外其他基因的检测和分析。

值得注意的是,家系 2 先证者(B. II :1)的测序结果中并未发现其妹妹(B. II :3)所出现的 MEN1 突变类型,此种情况先前也未见报道,推测其原因可能为:①两者另有尚未发现的其他相同基因突变类型;②新生突变的发生;③拟表型的出现。这种情况也需要改变基因检测分析方法以期进一步研究。此外,在同一家系中出现了不同的 MEN1 突变类型,进一步说明 MEN1 基因突变类型的异质性特点。

MEN1 临床表现的多样性往往给患者的临床诊

断带来困难,易导致诊断延误甚或漏诊<sup>[9]</sup>,而 MEN1 基因检测是对 MEN1 诊断的有力补充,有助于对可疑患者的早期诊断和对患者家系成员的筛查。但考虑到 MEN1 突变类型的异质性、家系样本量小的局限性、传统测序方法的固有缺陷以及需要面临的相关费用和伦理问题<sup>[10]</sup>,不能过度依赖基因检测结果,只有同时结合详尽的病史采集、全面的实验室、影像学检查以及长期规律的随访,才能加强对 MEN1 的认识并提高临床诊治水平。

#### [参考文献]

- [1] Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1[J]. *Science*, 1997, 276(5311):404-407
- [2] Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(9):2990-3011
- [3] Matkar S, Thiel A, Hua X. Menin; a scaffold protein that controls gene expression and cell signaling [J]. *Trends Biochem Sci*, 2013, 38(8):394-402
- [4] 张慧, 李平, 桑剑锋, 等. Men1 基因第 9 号内含子突变致多发性内分泌腺瘤病 1 型 1 例及其家系研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(4):311-314
- [5] 姚飞, 李家亮, 陈继冰, 等. 1 型多发性内分泌腺瘤综合征 Men1 基因变异 [J]. *医学分子生物学杂志*, 2012, 9(1):68-72
- [6] Canaff L, Vanbellinthen JF, Kanazawa I, et al. Menin missense mutants encoded by the MEN1 gene that are targeted to the proteasome: restoration of expression and activity by CHIP siRNA [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(2):E282-E291
- [7] Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene [J]. *Hum Mutat*, 2008, 29(1):22-32
- [8] Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4) [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 386(1/2):2-15
- [9] van Leeuwen RS, van Nesselrooij BP, Hermus AR, et al. Impact of delay in diagnosis in outcomes in MEN1: results from the Dutch MEN1 study group [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(3):1159-1165
- [10] Lips CJ, Hoppener JW. Ethics: Genetic testing for MEN1-- whose responsibility? [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(10):575-576

[收稿日期] 2016-03-17