

· 标准与规范 ·

中国 von Hippel-Lindau 综合征诊治专家共识(2025 版)

中华医学会罕见病分会 北京医学会罕见病分会 中华医学会泌尿外科学分会中国泌尿系统遗传及罕见病联盟

通信作者: 龚侃, 北京大学第一医院 北京大学泌尿外科研究所, 北京 100034, Email: kan.gong@bjmu.edu.cn

【摘要】 von Hippel-Lindau (VHL) 综合征是一种由 VHL 基因胚系杂合致病变异或启动子高甲基化引起的常染色体显性遗传病, 以多发性肿瘤和囊性病变为特征, 主要累及中枢神经系统、视网膜、肾脏、胰腺及肾上腺等器官系统。近年来, VHL 综合征的基础与临床研究取得重要进展, 特别是在基因型-临床表型相关性及靶向治疗方面, 如缺氧诱导因子-2 α 抑制剂的临床应用。为进一步规范我国 VHL 综合征的诊疗, 中华医学会罕见病分会、北京医学会罕见病分会、中华医学会泌尿外科学分会中国泌尿系统遗传及罕见病联盟在 2018 版《中国 von Hippel-Lindau 病诊治专家共识》的基础上, 基于最新循证医学证据, 对 VHL 综合征的流行病学、遗传学特征、临床表现、诊断标准、治疗策略及长期管理方案进行了更新, 形成 12 条推荐意见, 以期为临床实践提供科学指导。

【关键词】 von Hippel-Lindau 病; 罕见病; 专家共识; 诊断; 治疗

基金项目: 国家自然科学基金(82141103); 中央高水平医院临床科研业务费(北京大学第一医院高质量临床研究专项 2022CR75)

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2025CN518)

Chinese expert consensus for the diagnosis and treatment of von Hippel-Lindau syndrome (2025 edition)

Chinese Society of Rare Diseases, Chinese Medical Association; Beijing Society of Rare Diseases; Chinese Urological Association, Chinese Consortium for Genetic and Rare Diseases of the Urinary System

Corresponding author: Gong Kan, Department of Urology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China, Email: kan.gong@bjmu.edu.cn

【Abstract】 von Hippel-Lindau (VHL) syndrome is an autosomal dominant hereditary disorder caused by germline heterozygous pathogenic variants of the VHL gene or promoter hypermethylation. It is characterized by multiple tumors and cystic lesions, primarily affecting the central nervous system, retina, kidneys, pancreas, adrenal glands, and other organs. In recent years, significant progress has been made in both basic and clinical research on VHL syndrome, particularly in genotype-phenotype correlations and targeted therapies, such as the clinical application of hypoxia-inducible factor-2 α inhibitors. To further standardize the diagnosis and management of VHL syndrome in China, the Chinese Society of Rare Diseases of the Chinese Medical Association, the Beijing Society of Rare Diseases, and the Chinese Alliance for Genetic and Rare Diseases of the Urinary System of the Chinese Urological Association have updated the epidemiological, genetic, and clinical characteristics, diagnostic criteria, treatment strategies, and long-term management

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250624-01538

收稿日期 2025-06-24 本文编辑 王培琳

引用本文: 中华医学会罕见病分会, 北京医学会罕见病分会, 中华医学会泌尿外科学分会中国泌尿系统遗传及罕见病联盟. 中国 von Hippel-Lindau 综合征诊治专家共识(2025 版)[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(48): 4441-4452. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250624-01538.



protocols based on the latest evidence-based medical findings and the "Chinese expert consensus for the diagnosis and treatment of von Hippel-Lindau syndrome" in the 2018 edition, and forms 12 recommended suggestions, aiming to provide scientific guidance for clinical practice.

【Key words】 von Hippel-Lindau disease; Rare disease; Expert consensus; Diagnosis; Therapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82141103); National High Level Hospital Clinical Research Funding (High Quality Clinical Research Project of Peking University First Hospital 2022CR75)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2025CN518)

von Hippel-Lindau (VHL) 综合征是一种单基因常染色体显性遗传病,由 VHL 基因(在线人类孟德尔遗传数据库:608537)胚系杂合致病变异或启动子高甲基化导致,以多发性肿瘤和囊性病变为主要特征,主要累及中枢神经系统、视网膜、肾脏、胰腺及肾上腺等器官系统,典型病变包括中枢神经系统血管母细胞瘤(CNS-Hb)、视网膜血管母细胞瘤(RH)、肾细胞癌(RCC)、胰腺神经内分泌肿瘤(pNEN)及嗜铬细胞瘤等。VHL 综合征发病率低,已于 2023 年被国家卫生健康委员会列入《第二批罕见病目录》^[1]。为进一步规范我国 VHL 综合征的诊疗,中华医学会罕见病分会、北京医学会罕见病分会、中华医学会泌尿外科学分会中国泌尿系统遗传及罕见病联盟联合发起制订《中国 von Hippel-Lindau 综合征诊治专家共识(2025 版)》(以下简称“本共识”),在 2018 版《中国 von Hippel-Lindau 病诊治专家共识》^[2]的基础上,基于最新循证医学证据,对流行病学、遗传学特征、临床表现、诊断标准、治疗策略及长期管理方案进行了更新,以期为临床实践提供科学指导。

一、共识制订方法

1. 共识目标人群:本共识适用于已明确诊断或疑似 VHL 综合征的患者,涵盖各系统相关临床表现,包括但不限于中枢神经系统、视网膜、肾脏、胰腺及肾上腺病变。不适用于仅存在单一散发性器官肿瘤且无 VHL 胚系基因变异者。

2. 共识使用者:泌尿外科、神经外科、普通外科、内分泌科、眼科、肿瘤科、遗传咨询及罕见病相关领域的临床医师和研究人员。

3. 共识制订工作组:本共识由中华医学会罕见病分会、北京医学会罕见病分会、中华医学会泌尿外科学分会中国泌尿系统遗传及罕见病联盟于 2025 年 5 月联合发起,共识制订工作组由全国泌尿外科、神经外科、肝胆胰外科、眼科、耳鼻喉科、影像

科、生殖医学科、遗传学及循证医学等多学科共 62 名专家组成。工作组下设起草组、共识专家组(全体专家)及方法学专家组,共同负责临床问题确立、文献检索、证据评价及推荐意见撰写。

4. 临床问题确定过程:共识编写前期,由起草组广泛收集临床实践中存在的核心问题,并结合 2018 年版共识的反馈意见,通过多轮线上问卷调查与现场讨论形成初步议题清单,经共识专家组采用 2 轮德尔非法进行评议和投票^[3],最终确定了 12 个需解决的核心临床问题。

5. 文献检索:工作组以英文检索词“von Hippel-Lindau syndrome”“VHL disease”“hemangioblastoma”“renal cell carcinoma”“pheochromocytoma”,结合中文关键词“von Hippel-Lindau 综合征”“VHL”“血管母细胞瘤”“肾细胞癌”,于 PubMed、Embase、Web of Science、中国知网(CNKI)、万方全文数据库、维普等数据库进行系统检索,检索时限为建库起至 2025 年 1 月。纳入标准为涉及 VHL 综合征的队列研究、病例对照研究、系统评价、指南及专家共识等;排除标准为病例报告及质量较低的综述类文献。

6. 证据评价与分级:证据质量评价与推荐意见强度分级参照 2009 年版牛津大学循证医学中心证据等级分类标准^[4]确定(见表 1、2)。

表 1 牛津大学循证医学中心证据等级分类标准(2009 版)

分级	内容
1a	随机对照试验的系统综述(同质性)
1b	单个随机对照试验
1c	“全或无”的病例系列研究
2a	队列研究的系统评价(同质性)
2b	单个队列研究,包括低质量的随机对照研究,如随访率<80%
3a	病例对照研究的系统评价(同质性)
3b	单个病例对照研究
4	病例系列研究(包括低质量队列或病例对照研究)
5	专家意见或评论,基于机制的推论

表 2 本共识推荐意见等级分数定义

项目	等级分数(分)				
	2	1	0	-1	-2
干预措施	明显利	可能利	利弊相当	可能弊	明显弊
利弊权衡	利大于弊	利大于弊	或不确定	弊大于利	弊大于利
推荐强度	强推荐	弱推荐	无明确	弱不推荐	强不推荐

7. 推荐意见形成:基于最新循证医学证据,同时结合我国临床实际形成推荐意见,在形成过程中,工作组依据既定议题草拟德尔菲问卷,经过匿名投票及集中讨论达成共识。投票规则说明:根据推荐等级分数(表2),若除了“0分”以外的任何1格票数超过50%,则视为达成共识,可直接确定推荐意见方向及强度;若“0分”某一侧2格总票数超过70%,亦视为达成共识,可确定推荐意见方向,推荐强度则直接定为“弱”。

8. 共识更新说明:2018年,北京医学会罕见病分会首次发布了《中国 von Hippel-Lindau 病诊治专家共识》^[2]。本共识相较于旧版,重点更新了治疗策略及长期管理方案。具体而言,新增了对新型缺氧诱导因子(HIF)-2 α 抑制剂(如贝组替凡)的系统性治疗推荐;细化了不同器官病变(特别是RCC和pNEN)的手术干预指征;并根据最新国际指南优化了全生命周期的影像学筛查随访方案,以期为临床医师提供规范化的诊疗指导,提高患者预后。后续将根据国内外VHL综合征相关研究进展及临床实践反馈,计划每5年进行一次系统性更新。

9. 利益冲突声明:在共识制订过程中,所有参与专家已签署书面利益冲突声明,确认不存在与共识内容相关的利益冲突。

二、流行病学

VHL综合征的全球患病率目前尚不完全明确,我国尚无流行病学数据,其在欧美人群中患病率为1/91 000~1/38 000^[5]。几乎所有携带VHL基因突变的个体在70岁后会出现相关临床表现,外显率接近100%。流行病学调查显示,VHL综合征的早期症状通常在30~40岁出现,约95%的患者在34岁之前发病^[6]。然而,该病具有明显的遗传早现现象,即子代患者的发病年龄较亲代提前,部分病例甚至在青少年期或儿童期即出现临床症状。研究发现,VHL综合征家系中第一代患者的平均首发年龄为32.5岁,第二代为22.5岁,第三代为12岁,这一趋势在不同研究中均有所报道^[7]。

VHL综合征患者的预期寿命较普通人群缩短,国外有研究报道男性患者的平均预期寿命约为

67岁,女性患者则为60岁^[8]。这种性别差异的具体原因尚不清楚,可能与不同性别在疾病进展、激素水平及合并症方面的差异有关^[9]。我国的一项多中心研究显示患者预期寿命为66岁^[10]。VHL综合征相关死亡的主要原因是CNS-Hb和RCC,分别占死亡原因的51%和36%^[9]。随着医学影像技术的进步,VHL综合征相关肿瘤的早期发现率逐步提高,使得患者的平均生存期在近年来有所延长。

在VHL综合征患者中,各器官病变的构成比存在一定差异。研究表明,CNS-Hb的发生率最高,约80%的患者会受到影响,通常累及小脑、脊髓及脑干,总患病率约为1.12/10万^[5]。RH的外显率为22%~73%^[11-12],可导致视力下降甚至失明。肾脏病变在VHL综合征中较为常见,其中25%~45%的患者会发生RCC,而多达60%~75%的患者可能出现肾囊肿,估计患病率0.92/10万^[13]。胰腺病变[包括囊肿、浆液性囊腺瘤(SCA)及神经内分泌肿瘤]可见于35%~70%的患者,但大多数为良性。嗜铬细胞瘤的发生率为10%~20%^[12],多见于2型患者,通常表现为高血压、心悸及代谢异常。此外,内淋巴囊肿瘤(ELST)在VHL综合征中较为少见,但具有较高的特异性,其双侧发病通常提示VHL综合征的可能。

近年来,基因检测的广泛应用使得VHL综合征的早期筛查和家族遗传评估更加精确。虽然VHL综合征仍然被认为是一种罕见病,但随着人们对该病认识的提高,确诊病例的数量有所增加。未来,进一步的大规模流行病学研究及遗传学分析将有助于更全面地了解VHL综合征的患病率、遗传模式及不同种群间的差异,从而优化筛查策略并提高患者的长期管理水平。

三、临床表现

VHL综合征的临床表现具有高度异质性,主要累及中枢神经系统、视网膜、肾脏、胰腺、肾上腺及内耳等多个器官系统。患者通常在30~40岁出现首发症状,但由于该病存在遗传早现现象,部分患者在儿童或青少年期即出现相关病变。VHL综合征相关病变具有多发性、高复发性,且随年龄增长累及器官数量逐渐增多,严重影响患者总体生存及生活质量。

(一) CNS-Hb

CNS-Hb是VHL综合征最常见的肿瘤表现,约80%的患者在一生中会患CNS-Hb,最常累及小脑、脊髓及脑干。肿瘤可呈囊实性,壁结节明显强化,

部分病例可伴瘤周水肿。其中,小脑血管母细胞瘤最为常见,发生率为 45%~65%,患者可表现为头痛、共济失调、步态不稳、恶心呕吐及颅内压升高。影像学表现通常为囊性病灶伴壁结节,增强扫描可见壁结节强化。脊髓血管母细胞瘤发生率为 35%~40%,可引起慢性脊髓压迫症状,如肢体无力、感觉障碍及大小便功能障碍。病变多发于颈髓及胸髓,可呈囊实性,伴有瘤周水肿。脑干血管母细胞瘤较为罕见,发生率为 5%~12%,但可引起严重的神经功能损害,包括吞咽困难、眼球震颤、四肢瘫痪等^[14]。

(二)RH

RH 又称视网膜毛细血管母细胞瘤(RCH),是 VHL 眼部的主要表现。国外报道 RH 是第二高发的肿瘤,发病率为 73%,而我国患者发病率仅 22%,明显低于国外,提示 VHL 综合征表型特点可能具有种族差异性^[12]。RH 患者出现视力损伤首次于眼科就诊的年龄通常在 20~40 岁,无症状患者经眼底检查筛查发现 RH 的年龄甚至可提早至学龄前。RH 可表现为单侧或双侧、多发病变。早期病变可能无明显症状,随着肿瘤增大,患者可出现视力下降、视野缺损,如不及时治疗多因视网膜脱离或黄斑水肿导致视力下降甚至失明。间接眼底镜检查可见周边视网膜和(或)视盘旁血管母细胞瘤,伴随周边 RH 增大可出现扩张迂曲的滋养动脉及回流静脉;最初阶段的 RH 眼底镜下辨认困难,可借助视网膜影像学检查进一步明确病变^[15]。基于视网膜病变特征,RH 分为临床前期(存在动静脉伴行血管但未见微动脉瘤改变)和临床期。临床期 RH 按病程进展又分为 4 级,其中 1 级为位于视网膜内的微血管瘤和大动脉瘤,2 级突出于视网膜外但不伴有并发症,3 级合并视网膜脱离,4 级合并新生血管性青光眼和玻璃体积血。基于最靠后 RH 的位置,又分为视盘及后极部(区域 1)、赤道部至血管弓以内(区域 2)、视网膜赤道部以外(区域 3)^[16]。

(三)RCC 及肾囊肿

肾脏病变在 VHL 综合征患者中较为常见,最常见的为肾囊肿及肾透明细胞癌。RCC 发生率为 25%~45%,通常在 30~50 岁发病,且多为双侧、多发病灶。罹患 RCC 的 VHL 综合征患者可长期无症状,仅在影像学检查时发现,部分患者可表现为血尿、腰部不适、体重下降,晚期可出现远处转移。肾囊肿发生率较 RCC 更高,60%~75% 的患者可出现单纯性或复杂性囊肿,部分复杂囊肿的囊壁和囊液中可能有癌细胞,可进展为恶性病变,需严密随

访^[17]。影像学检查(CT 或 MRI)是监测肾脏病变的主要手段,增强扫描可帮助鉴别良恶性病变。

(四)胰腺病变

胰腺病变在 VHL 综合征患者中较为常见,发生率为 35%~70%。最常见的胰腺病变为胰腺囊肿和 SCA,通常无症状,仅在影像学检查中发现。pNEN 发生率为 5%~17%^[18],多数为无功能性肿瘤,但部分病例可分泌胰岛素、胃泌素或血管活性肠肽,导致低血糖、胃酸分泌过多(Zollinger-Ellison 综合征)。pNEN 可单发或多发,部分可呈侵袭性,增强 CT 或 MRI 扫描可发现病变强化特征。奥曲肽核素显像有助于确定多发 pNEN 及远处部位转移,¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层扫描显像(¹⁸F-FDG PET-CT)可协助诊断恶性程度高、分化差的神经内分泌癌患者。

(五)嗜铬细胞瘤

VHL 综合征患者中,10%~20% 会患嗜铬细胞瘤,主要见于 2 型患者。嗜铬细胞瘤通常为双侧多发,主要累及肾上腺,也可发生于肾外副神经节^[19]。约 50% 的 VHL 相关嗜铬细胞瘤为无症状,仅在筛查时发现;部分患者可表现为阵发性高血压、心悸、出汗、焦虑等交感神经兴奋症状。影像学检查(CT、MRI、奥曲肽及间碘苄胍显像)可帮助确定病变范围,实验室检查可检测儿茶酚胺或其代谢产物以便与其他功能肾上腺肿瘤鉴别。

(六)ELST

ELST 发生率较低(约为 10%),但在 VHL 综合征患者中具有较高的特异性^[20]。可导致听力下降、耳鸣、眩晕,部分患者可发展为单侧或双侧耳聋。影像学检查(高分辨率 CT、MRI)可见岩骨局部破坏,增强扫描可显示病灶强化。早期手术切除可防止进行性听力损害^[21]。

(七)生殖系统病变

VHL 综合征患者可合并有生殖系统病变,包括附睾乳头状囊腺瘤(男性)及阔韧带囊腺瘤(女性)。附睾乳头状囊腺瘤发生率为 7%~20%,可累及单侧或双侧,通常无症状,影像学检查可见混合回声病变,部分可伴有钙化。女性生殖系统囊腺瘤最常见的部位为子宫阔韧带,通常无症状,仅在妇科检查或影像学检查中发现。

(八)其他病变

国内外有部分报道 VHL 综合征患者还可合并其他器官病变,如肺、肝脏、脾脏、膀胱等,但是否具有直接相关性仍有待进一步探讨。



四、诊断及分型

(一) 诊断标准

VHL 综合征的诊断主要依赖于临床表现、家族史及基因检测。由于该病具有高度异质性,患者可能在不同年龄段出现不同器官的病变。因此,早期诊断及精准筛查对患者及其家系的管理至关重要。

1. 临床诊断标准: VHL 综合征的临床诊断主要依据特征性肿瘤及囊性病变,结合家族史进行评估。目前,国际上广泛采用以下诊断标准:(1)有 VHL 家族史的个体,若患者出现以下任何一种典型病变,即可诊断 VHL 综合征: CNS-Hb、RH、RCC 或复杂性肾囊肿、pNEN、胰腺囊腺瘤或多发性胰腺囊肿、嗜铬细胞瘤或副神经节瘤、ELST、附睾乳头状囊腺瘤(男性)或阔韧带囊腺瘤(女性)。(2)无 VHL 家族史的个体,需满足以下条件之一方可诊断 VHL 综合征:①至少出现两个及以上中枢神经系统或 RH;②出现一个中枢神经系统或 RH,同时合并上述任何一个 VHL 相关内脏实体肿瘤(不包括肾囊肿及生殖系统囊腺瘤)^[22-24]。

2. 基因诊断标准: 基因诊断是确诊 VHL 综合征的“金标准”,主要通过检测外周血白细胞胚系 VHL 基因变异,当患者携带 VHL 基因杂合致病性变异时即可确诊。若为数据库中未报道的新变异,应进一步在 mRNA 和蛋白水平检测其引起的功能改变,以明确其致病性。我国 VHL 综合征患者约 20% 为大片段缺失,且存在体细胞嵌合体现象,基因检测时应予考虑^[25]。VHL 基因位于 3p25-26,包含 3 个外显子,在物种中高度保守。目前研究表明,超过 90% 的 VHL 综合征患者可通过基因检测鉴定 VHL 基因致病变异,另有少部分患者因 VHL 基因启动子甲基化或嵌合变异可能无法通过常规检测手段发现致病变异^[26]。常规检测方法主要包括:(1)PCR+Sanger 测序:适用于检测编码区、内含子 1^[27]和侧翼序列中的错义、无义、剪接和小片段缺失或插入,确诊率为 38%~80%^[28-29],但对于其他内含子变异、嵌合体及大片段缺失较难检出。(2)多重连接探针扩增技术(MPLA):用于检测大片段缺失,联合 PCR+Sanger 测序可使确诊率接近 100%^[30]。(3)二代测序(NGS):可提供高通量基因测序包括外显子组测序和基因组测序,适用于检测多种变异类型包括点变异、小片段缺失/插入、拷贝数变异等复杂遗传变异导致的 VHL 疑似病例。

推荐意见 1: 对于临床诊断符合 VHL 综合征的患者,应行外周血基因检测进一步明确,推荐 NGS

或 Sanger 测序手段作为 VHL 综合征检测的一线选择。(4 强推荐)

基因检测不仅有助于确诊 VHL 综合征,还可用于具有家族史的无症状个体的早期诊断,为个体化随访和治疗决策提供依据。然而,由于临床诊断标准具有滞后性,部分患者在疾病早期并不符合临床诊断,易导致漏诊。因此,当患者考虑疑似 VHL 综合征或家族史阳性时,应进行基因检测。

推荐意见 2: 对于满足以下条件之一的患者,也应当进行 VHL 基因检测:(1)多发性肾脏和胰腺囊肿、多发性 pNEN、ELST、CNS-Hb 年轻患者(<45 岁);(2)任何有 VHL 综合征家族史或家族中已进行过相关基因检测确诊携带致病变异者的一级血亲(亲生父母、子女以及同父母的兄弟姐妹);(3)单发的视网膜或 CNS-Hb;(4)家族性或双侧嗜铬细胞瘤;(5)家族性或多发或早发的肾癌以及 ELST。(4 强推荐)

推荐意见 3: 对散发病例/家族史阴性、常规基因检测阴性,但临床诊断高度可疑者,应建议肿瘤组织+血液配对测序,避免假阴性。(5 强推荐)

(二) 临床分型

VHL 综合征患者的临床表现与 VHL 基因变异类型密切相关,不同变异可能导致不同器官的病变风险。根据患者是否存在嗜铬细胞瘤,国际上将 VHL 综合征分为两型,并将其与患者的基因型相对应^[23]。(1)VHL 综合征 1 型(无嗜铬细胞瘤型):无嗜铬细胞瘤,但可出现 CNS-Hb、RH、RCC 及胰腺囊性病变,其中 1A 型有肾癌,1B 型无肾癌。该型患者的基因变异类型多导致 VHL 蛋白功能完全缺失,包括无义变异、小片段缺失/插入、大片段缺失/重复和剪接变异。(2)VHL 综合征 2 型(伴嗜铬细胞瘤型):可进一步分为以下亚型:2A 型不合并 RCC,2B 型合并 RCC,2C 型仅表现为嗜铬细胞瘤,无其他典型 VHL 相关肿瘤^[11-31]。该型患者的常见基因变异类型为错义变异。

(三) 基因型-表型相关性

1. 不同 VHL 基因变异类型与表型的相关性: 研究表明,错义变异与 2 型 VHL 综合征的发生率高度相关,患者更易出现嗜铬细胞瘤,同时较少出现 RCC^[32]。截短变异如无义或移码变异主要见于 1 型 VHL 综合征,与高风险 RCC 及血管母细胞瘤相关。从机制上讲,由于该类变异导致 VHL 蛋白功能完全缺失,HIF 降解障碍更为明显,促进血管生成及肿瘤形成。大片段缺失主要见于 1 型 VHL 综

合征,RCC及血管母细胞瘤风险较高^[33]。

2. 基因突变热点区域与表型的关系:有研究发现,VHL基因1号和2号外显子的突变主要与CNS-Hb、RH及胰腺囊肿相关,而3号外显子突变可能更易引发嗜铬细胞瘤^[34]。此外,VHL基因80位和167位氨基酸的变异已被多项研究证实与嗜铬细胞瘤的高发生率相关,而截短变异和大片段缺失更容易引起RCC及CNS-Hb^[31]。

上述基因型-表型相关性不仅对临床实践中患者各器官肿瘤发生风险具有预测价值,且对不同肿瘤发病机制研究具有一定指导意义。

五、治疗

VHL综合征为遗传病,目前尚无治愈的方法。各器官肿瘤的处理方式也不尽相同,治疗应考虑患者全身肿瘤发病情况,需结合患者的年龄、病变部位、肿瘤大小及生长速度制订个体化方案。由于该病涉及多个器官系统,治疗通常采用多学科团队(MDT)模式,综合外科手术、放射治疗、靶向治疗及免疫治疗等手段,以控制肿瘤进展,同时最大程度减少对器官功能的损害,提高患者的长期生存率和生活质量(图1)。

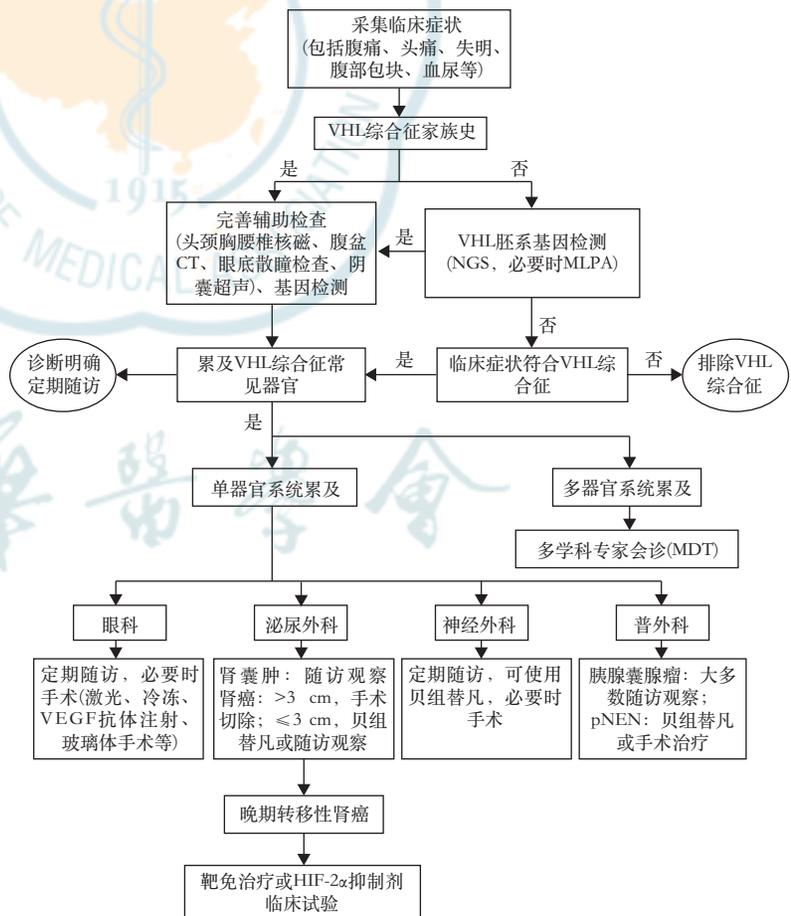
(一)手术治疗

手术是VHL综合征相关肿瘤的主要治疗手段,特别适用于局限性病变。不同器官病变的手术策略各不相同。

1. CNS-Hb的治疗:应考虑肿瘤的位置、大小、有无临床症状、患者的一般状况及既往治疗史。对于小型、无症状或生长缓慢的病变,可选择影像学随访,初始每6个月1次,稳定后可延长至每年1次。而对于直径≥3 cm、有明显临床症状、占位效应或导致神经功能损害的肿瘤,手术是首选治疗方式。手术目的是切除实体性肿瘤,肿瘤周围囊肿形成的囊性病变和实性肿瘤的手术方式有所不同。对于中枢神经系统的VHL相关囊性病变,通常因囊液张力致局部脑组织受压,囊壁本身多无肿瘤组织成分,术中不必切除。瘤结节位于囊壁内侧,若结节较小或为多发病灶,应术中仔细探查,必要时结合术中超声等辅助技术以定位瘤结节,避免遗漏导致复发。手术过程中可先行囊液穿刺减

压,以利于暴露瘤结节并提高手术视野与安全性。实性肿瘤常位于脑干、脊髓等重要功能区,且血运丰富,手术较囊性病变更困难。肿瘤较大时,可先行介入栓塞治疗后再手术切除。术中应先沿肿瘤包膜与脑组织边界分离肿瘤,双极电凝逐步切断肿瘤供血动脉,切记最后处理回流静脉,以避免肿瘤肿胀压迫脑组织或引起严重出血。对于存在高出血风险的实体性肿瘤,应避免进行穿刺或活检,以防止发生难以控制的大出血。显微神经外科手术可以尽可能完整切除病变,减少复发风险。对于脑干及脊髓病变,术中神经电生理监测有助于降低术后神经功能损伤的风险。完整切除后,局部复发率较低,但多发病变仍需长期监测。

2. RH的治疗:治疗方式取决于病变大小、部位以及并发症。一般而言,潜在危及视力的并发症,如导致视野缺损或视力丧失的视网膜下及视网膜层间渗出,视网膜脱离或玻璃体积血,往往与较大



注:NGS为二代测序;MLPA为多重连接依赖的探针扩增;MDT为多学科团队;VEGF为血管内皮生长因子;pNEN为胰腺神经内分泌肿瘤;HIF-2α为缺氧诱导因子-2α;对于不需要立即手术治疗的VHL综合征相关肾细胞癌、中枢神经系统血管母细胞瘤或pNEN成年患者,除主动监测外,亦可使用贝组替凡延缓疾病进展

图1 von Hippel-Lindau(VHL)综合征诊疗流程图

的 RH 相关。因此,应尽早处理无症状的 RH,以防止失明等严重并发症的发生。常用的治疗方法主要有激光光凝、冷冻凝固、经瞳孔温热以及光动力学治疗,成功率取决于病变的位置和大小。激光光凝是首选的治疗方式,适用于多数瘤体直径 ≤ 1.5 mm 的 1 级和 2 级 RH,而冷冻凝固多用于治疗极周边的、直径 >3 mm 的血管瘤。大多数 RH 可通过激光光凝或冷冻凝固治疗取得效果,但由于部分 RH 存在顽固性复发风险,需密切随诊。对于视盘及近黄斑中心凹的 RH(即 1 区 RH),为保存中心视力可考虑行经瞳孔温热或光动力治疗。当常规治疗不能阻止疾病进展时,也可行经巩膜外放射治疗。对于 3 级和 4 级 RH,当并发玻璃体积血遮挡视轴且无法吸收,玻璃体视网膜增殖接近黄斑区威胁中心视功能,或伴有牵拉性/孔源性视网膜脱离时,需行玻璃体视网膜手术治疗。球内抗血管内皮生长因子治疗对 RH 效果有限。对 RH 进行早期治疗可有效防止或延缓视力丧失,但由于 VHL 综合征 RH 有多发、复发的趋势,因此需要定期进行眼科检查,推荐进行超广角眼底照相,必要时进行超广角荧光素眼底血管造影,以便更早发现 RH,及时干预治疗。

3. RCC 的治疗:RCC 是 VHL 综合征患者的第二大死亡原因,由于 VHL 综合征相关肾肿瘤具有双侧多发且不断新生的特点,治疗原则与散发性肾癌有较大不同,应以最少的手术次数,获得对肾功能最大限度的保护以及理想的肿瘤特异性生存时间。大量研究表明 <3 cm 的 VHL 综合征相关肾癌极少发生转移^[35-39],因此国际 VHL 联盟主张以最大实性肿瘤直径 3 cm 为手术干预的界值,我国学者发现以 4 cm 为界值可有效延长患者手术间隔且不增加转移风险^[40]。因此,对于此类患者可密切行影像学随访以延缓手术干预时间。对于具备手术适应证的患者,肾部分切除术是目前的首选手术方式,目标是在切除肿瘤的前提下尽可能保存正常肾组织,保护肾功能。对于患侧多发性肿瘤,治疗需要统筹兼顾,尽可能通过一次手术切除大多数较大肿瘤。手术中尽量采取肿瘤剜除的方式,缝合时减少正常肾组织缺血的范围。如预估肾缺血时间较长,建议在阻断肾血流后采用冰屑降温。对于必须处理的囊性病变,由于 VHL 综合征相关肾囊肿的囊壁和囊液中可能存在癌细胞,在手术中需要避免囊液外溢,造成种植。进行囊肿去顶时,需注意保护切口周围,可以考虑先吸净囊液后再进行去顶,

囊壁需要常规进行病理检查,对于去顶后发现囊壁结节者建议改行肾部分切除术。腹腔镜或机器人辅助手术已成为标准技术,可减少术后并发症,提高患者恢复速度。对于肿瘤负荷过大、残余正常肾组织几乎无功能或肿瘤位置特殊导致肾部分切除术风险过高的病例,必要时可考虑根治性肾切除术。随着肿瘤的局部能量治疗技术日渐成熟,射频、微波、冷冻和高能聚焦超声等也成为 VHL 综合征相关肾癌的治疗选择。其优点是可重复,对肾功能影响较小;但因部分肿瘤与集合系统关系密切,术后可能会造成迟发性尿瘘。因此,局部能量治疗更适用于远离肾集合系统的肿瘤,并可能降低肿瘤增大后后续手术的难度。对于仅表现为肾囊肿的 VHL 患者,虽多数预后良好、转移风险低,但仍有一定比例合并低级别 RCC,其手术指征的确立综合评估以下因素:(1)囊壁出现实性结节,特别是结节 >1 cm 或伴随强化表现;(2)囊肿快速生长;(3)囊肿位置影响重要结构或引发症状(如疼痛、出血)。对于无明显实性成分或稳定的单纯囊肿,可定期影像随访观察。

推荐意见 4: VHL 综合征相关肾癌的手术干预阈值可从 3 cm 调整为更个体化的标准,例如基于生长速率(1 cm/年)、多灶性或解剖学位置等因素。(4 强推荐)

4. 胰腺肿瘤的治疗:不同类型的胰腺肿瘤临床处理方式不同。大量证据表明,胰腺囊肿和 SCA 无恶性倾向,一般不需要手术干预。pNEN 具有潜在的转移风险,对于直径 <3 cm、无局部浸润或远处转移的病变,可选择影像学随访。对于直径 ≥ 3 cm 或具有快速生长趋势(如肿瘤倍增时间 <500 d)的病变,手术切除是标准治疗方式。由于 VHL 基因 3 号外显子变异的 pNEN 转移风险更高,可将手术指征放宽至 2 cm^[41]。胰体尾病变可行胰体尾切除术,而胰头病变通常需要行胰十二指肠切除术(Whipple 手术)。距离主胰管比较远的病灶可进行局部切除(剜除术)。术后长期随访对于监测复发或新发病变至关重要。

5. 嗜铬细胞瘤的治疗:首选手术切除,手术指征包括:功能异常的肿瘤;或影像学检查间碘苯甲胍摄取阳性;或确诊后随访时儿茶酚胺未明显升高但肿瘤直径 >3.5 cm^[42]。术前需使用 α 受体拮抗剂(如酚苄明)充分血压控制,以防止术中出现高血压危象。腹腔镜肾上腺切除术是标准治疗方式,对于双侧病变患者,可考虑保留部分肾上腺组织,以降



低术后肾上腺功能不全的风险。虽然 VHL 综合征相关的嗜铬细胞瘤通常为良性,术后复发率较低,但仍需定期进行影像学随访并监测儿茶酚胺水平。

(二)放射治疗

对于无法手术或高风险部位的 VHL 相关肿瘤,可考虑放射治疗,但尚存争议。立体定向放射外科(SRS)可用于小脑、脊髓及脑干的血管母细胞瘤,外照射放疗仅用于无法手术的患者。不推荐对无症状患者进行预防性放射治疗。对于 RH,当常规治疗无法控制疾病进展时,可行经巩膜外放射治疗。

(三)靶向治疗与免疫治疗

在过去的临床实践中,对于 VHL 综合征相关的晚期或无法手术的多发肾癌,常借鉴散发性肾癌的治疗指南,将阿昔替尼、舒尼替尼、培唑帕尼等酪氨酸激酶抑制剂(TKI)作为可选的治疗方式。研究显示,在 VHL 相关肾癌中应用阿昔替尼,约 33% 的患者达到部分缓解,67% 实现疾病稳定^[43]。在培唑帕尼治疗 VHL 综合征的 II 期临床试验中,患者总体缓解率为 42% (13/31),58% 的 VHL 肾癌患者为病情稳定^[44]。对于 VHL 综合征的肾外病灶,研究表明,靶向药物对 VHL 综合征的肾外病灶同样具有生长抑制作用。不同 TKI 的毒性谱差异显著:舒尼替尼常导致手足综合征(30%~40%)及高血压,而培唑帕尼的肝毒性风险较高,需根据患者合并症进行个体化选择。依维莫司等哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂适用于晚期 pNEN,尤其是伴有功能分泌症状者。其通过阻断磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K-Akt-mTOR)通路,抑制细胞增殖与血管生成。研究显示,依维莫司治疗 pNEN 的中位无进展生存期可达 11~14 个月,但对 RCC 疗效有限(客观缓解率<10%),因此,推荐用于以胰腺病变为主的患者^[45]。免疫检查点抑制剂(如帕博利珠单抗、特瑞普利单抗等)也可用于 VHL 相关 RCC 的治疗,可能对于晚期或耐药病例有一定作用。

贝组替凡作为 VHL 综合征首个系统性治疗药物,2021 年获美国食品药品监督管理局批准,用于不需要立即手术的 VHL 综合征相关 RCC、CNS-Hb 或 pNEN 成人患者。区别于传统 TKI 药物,贝组替凡是首个直接靶向 HIF-2 α 致癌通路的药物,其通过抑制 HIF-2 α 二聚化,阻断 HIF 信号通路的异常激活,下调血管内皮生长因子、促红细胞生成素、葡萄糖转运蛋白 1 等促癌因子表达^[46]。全球 II 期试验 LITESPARK-004 数据显示(中位随访时间

49.9 个月),贝组替凡治疗 VHL 综合征相关 RCC 的客观缓解率为 67%,其中 11% 达到完全缓解,56% 为部分缓解;pNEN 的客观缓解率高达 91%,且显著缓解胰岛素分泌相关症状;CNS-Hb 客观缓解率为 48%,病灶体积缩小与神经功能改善相关^[47]。此外,贝组替凡治疗 VHL 综合征 RCC 患者的 42 个月无进展生存率为 79%,肾癌手术率下降 87%,其他非 RCC 手术率下降 98%^[48]。在安全性方面,贫血(89%)和疲劳(66%)为主要的不良反应,但多为 1~2 级,可通过减量^[49]或应用促红细胞生成素得到较好的改善。但是,对于药物治疗后可能需要手术的患者,应尽早至专科进行手术适应证评估。

推荐意见 5: 贝组替凡可作为不需要立即手术的 VHL 综合征相关 RCC、CNS-Hb 或 pNEN 成人患者的首选系统治疗方案,包括处于主动监测期的早期患者、因肿瘤多发导致手术难度大的患者,以及晚期患者。临床应用时应严格把握适应证,兼顾患者疾病进展与生存获益。(2b 强推荐)

六、遗传咨询及随访筛查

(一)遗传咨询与产前诊断

VHL 综合征是一种常染色体显性遗传病,VHL 基因致病变异的携带者有 50% 的概率将变异传递给后代。因此,遗传咨询在 VHL 综合征的管理中至关重要。对于确诊 VHL 综合征的患者及其直系亲属,建议进行系统的遗传学评估,包括家族史调查、VHL 基因检测以及生育风险评估。

对于有生育计划的 VHL 致病变异携带者,产前诊断和胚胎植入前遗传学检测(PGT)有助于降低子代发病风险。产前诊断可通过羊膜穿刺或绒毛取样检测胎儿的 VHL 基因状态,以确定是否携带致病变异。PGT 是辅助生殖技术的一部分,通过体外培养胚胎的囊胚滋养层细胞活检,进行遗传学分析。明确 VHL 综合征患者携带的致病变异后,PGT 技术可用于筛选不携带该变异的胚胎,从而阻断疾病的子代遗传^[50]。有研究表明,使用荧光原位杂交技术对植入前的胚胎进行检测,能帮助 VHL 基因部分或全部缺失的携带者产下健康后代^[51]。多项研究表明,PGT 可帮助有 VHL 相关癌症风险的夫妇或 VHL 综合征患者生下健康的后代^[50,52]。

此外,遗传咨询不仅限于生育指导,还需为变异携带者提供终生随访、心理支持以及家系成员的风险评估。通过综合管理和个体化干预,可以最大程度优化 VHL 综合征患者及其家属的健康结局,提高生活质量。

(二)随访筛查方案

作为一种终身进展性疾病,VHL综合征在不同年龄阶段可能出现多种器官系统的病变,但大部分病变在早期是可控制的。因此,制订科学合理的随访与筛查策略,对于早期发现病变、优化治疗时机、改善预后至关重要。随访应涵盖病变高发器官系统,如中枢神经系统、视网膜、肾脏、胰腺、肾上腺等,并根据不同病变的自然病程及进展风险,制订个体化的检查频率和影像学评估方案。另外,我国VHL综合征患者家系中存在遗传早现现象,即子代比亲代发病更早,症状更重,故在对家系患者的监测中,对子代的关注时间应予以适当提前^[53]。由于RH可以在散瞳后通过间接检眼镜直接观察,且最早可出现于学龄前期,因此,在对家系成员进行筛查时,可将视网膜病变检查作为重点检查项目之一。

VHL综合征患者的随访应贯穿其整个生命周期,采用MDT模式,涵盖遗传咨询、影像学检查、实验室评估及临床干预等方面。

推荐意见 6:从 65 岁开始,对于经基因确诊且从未出现相关表型的 VHL 患者,可停止针对该表型的常规实验室与影像学监测。(4 弱推荐)

推荐意见 7:VHL 综合征临床罕见且累及多器官系统,涉及泌尿、神经外科、普通外科、医学影像、妇产科、眼科、耳鼻喉科、基础医学等多学科,推荐采用 MDT 模式,提升从诊断、治疗到终身随访的全程管理水平。(4 强推荐)

VHL 综合征的随访筛查四大目标包括:(1)监测与早期发现相关器官病变;(2)评估病变进展趋势,确定最佳治疗时机;(3)预防并发症,提高患者生活质量;(4)结合家系筛查,识别尚未确诊的 VHL 基因变异携带者^[54]。参照 2022 版国际 VHL 联盟指南^[55],本共识推荐随访筛查方案见表 3。

推荐意见 8:随访筛查期间的病史采集与体格检查应涵盖以下内容:神经系统检查,听觉和前庭功能测试,视力评估,以及儿茶酚胺分泌异常相关症状(如头痛、心悸、出汗、多动、焦虑、多尿、腹痛等)。(4 强推荐)

推荐意见 9:影像学检查可根据患者禁忌证(如金属植入物、肾功能不全等),参照以下顺序调整:MRI 增强,MRI 平扫,CT 增强,CT 平扫,超声(肾、肾上腺和胰腺)。(5 强推荐)

推荐意见 10:对于未发现肾脏病变者,建议每 2 年进行 1 次肾脏常规监测。如果发现肾脏小占位(< 3 cm),则每 3~6 个月连续 3 次复查以评估病灶生长速度,确认稳定后可考虑延长至每年随访 1 次。如果肾脏占位≥3 cm,则需转诊至泌尿外科。(5 强推荐)

推荐意见 11:眼科检查推荐采用散瞳后间接检眼镜进行眼底检查,必要时可结合超广角眼底照相和超广角荧光血管造影。对于无法配合完成检查的儿童,可考虑在麻醉下进行。(4 强推荐)

推荐意见 12:对于未发现 CNS-Hb 者,建议每 2 年进行 1 次中枢神经系统常规影像学检查。如果存在病灶且持续增大,或患者有相关症状,则应至少每年进行 1 次影像学检查。对于病灶生长速率>3 mm/年者,每 6 个月进行 1 次影像学检查。(4 强推荐)

七、患者支持体系与心理健康干预

VHL 综合征患者需长期面对多系统疾病的管理、反复手术治疗及潜在的恶性肿瘤风险,这对患者及其家属的心理健康构成巨大挑战^[56]。因此,建立完善的患者支持体系至关重要。患者支持组织和线上社区可为患者提供疾病相关信息、情感支持和经验分享,帮助他们更好地适应疾病管理。在心理健康干预方面,定期心理评估、专业心理咨询以及必要时的药物治疗可有效缓解焦虑、抑郁等情绪

表 3 von Hippel-Lindau 综合征患者随访筛查方案

筛查项目	年龄						妊娠期
	<5 岁	5~10 岁	11~14 岁	15~29 岁	30~64 岁	≥65 岁	
病史采集、体格检查	1 岁起每年 1 次	每年 1 次	每年 1 次	每年 1 次	每年 1 次	每年 1 次	孕前 1 次
血压、心率	2 岁起每年 1 次	每年 1 次	每年 1 次	每年 1 次	每年 1 次	每年 1 次	孕前 1 次,后续每 6~12 个月 1 次
散瞳眼底检查	1 岁起每 6~12 个月 1 次	每 6~12 个月 1 次	每 6~12 个月 1 次	每年 1 次	每年 1 次	-	孕前 1 次
儿茶酚胺水平	-	每年 1 次	每年 1 次	每年 1 次	停止复查	-	孕前 1 次
颅脑及脊柱 MRI	-	-	每 2 年 1 次	每 2 年 1 次	停止复查	-	孕前 1 次
听力检查	-	-	每 2 年 1 次	每 2 年 1 次	停止复查	-	-
腹部 MRI	-	-	-	每 2 年 1 次	停止复查	-	孕前 1 次
耳部 MRI	-	-	检查 1 次	-	-	-	孕前 1 次

注:“-”表示该阶段不推荐进行此项目筛查

问题。此外,认知行为治疗等心理干预手段可帮助患者增强自我调节能力,提高生活质量。

本共识在 2018 版的基础上,结合近年来的研究进展与临床实践经验,进行了系统性的修订与完善。第一,在遗传学诊断方面,新增了对 NGS 等基因检测技术的推荐,并明确了基因检测适应证。第二,在影像学筛查方面,优化了各年龄阶段的监测频率和方式,特别是对儿童及青少年的监测起始时间和项目作出更明确规定。第三,引入了新型 HIF-2 α 抑制剂贝组替凡的治疗策略,并对其适应证、疗效观察指标等提出具体指导。此外,本共识对多学科管理模式、患者全生命周期管理以及高风险家系随访方案也做出了更新,强调个体化管理和早期干预的重要性。通过以上修订,2025 版共识力求为中国 VHL 综合征的规范化诊疗提供更具前瞻性、可操作性的指导框架。未来,需进一步探索个体化治疗策略,加强多学科协作,促进 VHL 综合征的规范化管理,并推动相关领域的持续研究和优化。

本共识制订专家委员会名单

组长: 龚侃(北京大学第一医院泌尿外科);张宁(首都医科大学附属北京安贞医院泌尿外科);杨尹默(北京大学第一医院肝胆胰外科)

执笔专家: 周靖程(北京大学第一医院泌尿外科);邱建星(北京大学第一医院泌尿外科);洪保安(首都医科大学附属北京安贞医院泌尿外科)

修订编写组(按姓氏汉语拼音排序): 毕建斌(中国医科大学附属第一医院泌尿外科);蔡林(北京大学第一医院泌尿外科);曾浩(四川大学华西医院泌尿外科);陈锦超(浙江省肿瘤医院泌尿外科);程帆(武汉大学人民医院泌尿外科);程继文(广西医科大学第一附属医院泌尿外科);龚侃(北京大学第一医院泌尿外科);韩雪冰(山西省肿瘤医院泌尿外科);江军(陆军军医大学大坪医院泌尿外科);姜辉(北京大学第一医院泌尿外科);李德润(北京大学第一医院泌尿外科);李九智(新疆维吾尔自治区人民医院泌尿外科);李良(北京大学第一医院神经内科);李倩(首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心);李三祥(内蒙古自治区人民医院泌尿外科);李腾(广东省人民医院泌尿外科);廖洪(四川肿瘤医院泌尿外科);刘凯隆(河北医科大学第二医院泌尿外科);刘龙飞(中南大学湘雅医院泌尿外科);刘明(北京医院泌尿外科);刘南(重庆大学附属肿瘤医院泌尿外科);刘雅萍(北京协和医院罕见病医学中心);刘毅(北京大学第一医院泌尿外科);刘玉和(首都医科大学附属北京友谊医院耳鼻咽喉头颈外科);刘振华(四川大学华西医院泌尿外科);刘志宇(大连医科大学第二附属医院泌尿外科);刘卓炜(中

山大学肿瘤防治中心泌尿外科);马鑫(解放军总医院泌尿外科);马祎楠(北京大学第一医院实验中心);木拉提·热夏提(新疆医科大学第一附属医院泌尿外科);秦卫军(空军军医大学西京医院泌尿外科);邱建星(北京大学第一医院医学影像科);盛锡楠(北京大学肿瘤医院泌尿外科);田孝东(北京大学第一医院肝胆胰外科);王静敏(北京大学第一医院儿童医学中心);王少刚(华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科);王艺宙(北京大学第一医院实验中心);吴鹏杰(北京医院泌尿外科);薛晴(北京大学第一医院生殖医学中心);薛瑞栋(北京大学-云南白药国际医学研究中心);杨立(兰州大学第二医院泌尿外科);杨柳(北京大学第一医院眼科);杨尹默(北京大学第一医院肝胆胰外科);杨宇卓(北京大学第一医院妇产生殖医学中心);姚欣(天津医科大学肿瘤医院泌尿外科);伊志强(北京大学第一医院神经外科);易发现(重庆市人民医院泌尿外科);余力生(北京大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科);曾宪涛(武汉大学循证与转化医学中心);张凤(首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心眼底病科);张进(上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科);张宁(首都医科大学附属北京安贞医院泌尿外科);张雪培(郑州大学第一附属医院泌尿外科);张玉石(北京协和医院泌尿外科);张争(北京大学第一医院泌尿外科);章小平(华中科技大学同济医学院附属协和医院泌尿外科);周利群(北京大学第一医院泌尿外科);朱瑞琳(北京大学第一医院眼科);邹青(江苏省肿瘤医院泌尿外科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 国家卫生健康委,科技部,工业和信息化部,等.关于公布第二批罕见病目录的通知[EB/OL]. (2023-09-18)[2024-06-24]. <https://www.nhc.gov.cn/yzygj/c100068/202309/f82fb440d84e4414b3609df76bc6001d.shtml>.
- [2] 北京医学会罕见病分会.中国 von Hippel-Lindau 病诊治专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(28): 2220-2224. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.28.002.
- [3] Gattrell WT, Logullo P, van Zuuren EJ, et al. ACCORD (ACcurate COnsensus Reporting Document): a reporting guideline for consensus methods in biomedicine developed via a modified Delphi[J]. PLoS Med, 2024, 21(1):e1004326. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004326.
- [4] Phillips B, Ball C, Sackett D, et al. Oxford centre for evidence-based medicine: levels of evidence (March 2009) [EB/OL]. Centre for Evidence-Based Medicine, 2009 [2024-06-24]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
- [5] Jonasch E, Song Y, Freimark J, et al. Epidemiology and economic burden of von Hippel-Lindau disease-associated central nervous system hemangioblastomas and pancreatic neuroendocrine tumors in the United States[J]. Orphanet J Rare Dis, 2024, 19(1):73. DOI: 10.1186/s13023-024-03060-w.

- [6] Kruizinga RC, Sluiter WJ, de Vries EGE, et al. Calculating optimal surveillance for detection of von Hippel-Lindau-related manifestations[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(1):63-71. DOI: 10.1530/ERC-13-0308.
- [7] Aronoff L, Malkin D, van Engelen K, et al. Evidence for genetic anticipation in vonHippel-Lindau syndrome[J]. *J Med Genet*, 2018, 55(6): 395-402. DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-104882.
- [8] Binderup MLM. von Hippel-Lindau disease: diagnosis and factors influencing disease outcome[J]. *Dan Med J*, 2018, 65(3):B5461.
- [9] Binderup MLM, Jensen AM, Budtz-Jørgensen E, et al. Survival and causes of death in patients with von Hippel-Lindau disease[J]. *J Med Genet*, 2017, 54(1):11-18. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104058.
- [10] Zhou B, Wang J, Liu S, et al. Hemangioblastoma instead of renal cell carcinoma plays a major role in the unfavorable overall survival of von Hippel-Lindau disease patients[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1037. DOI: 10.3389/fonc.2019.01037.
- [11] Ong KR, Woodward ER, Killick P, et al. Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease[J]. *Hum Mutat*, 2007, 28(2): 143-149. DOI: 10.1002/humu.20385.
- [12] Wang J, Peng S, Ning X, et al. Shorter telomere length increases age-related tumor risks in von Hippel-Lindau disease patients[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(9): 2131-2141. DOI: 10.1002/cam4.1134.
- [13] Jonasch E, Song Y, Freimark J, et al. Epidemiology and economic burden of von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma in the United States[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2023, 21(2): 238-247. DOI: 10.1016/j.clgc.2022.12.008.
- [14] Kanno H, Yamamoto I, Nishikawa R, et al. Spinal cord hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease[J]. *Spinal Cord*, 2009, 47(6): 447-452. DOI: 10.1038/sc.2008.151.
- [15] Daniels AB, Chang EY, Chew EY, et al. Consensus guidelines for ocular surveillance of von Hippel-Lindau disease[J]. *Ophthalmology*, 2024, 131(5): 622-633. DOI: 10.1016/j.ophtha.2023.12.014.
- [16] Venkatesh P, Takkar B. Proposed classification system for retinal capillary angiomas[J]. *Ophthalmic Res*, 2019, 61(2):115-119. DOI: 10.1159/000494498.
- [17] Pini GM, Lucianò R, Colecchia M. Cystic clear cell renal cell carcinoma: a morphological and molecular reappraisal[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(13): 3352. DOI: 10.3390/cancers15133352.
- [18] Tirosh A, Sadowski SM, Linehan WM, et al. Association of VHL genotype with pancreatic neuroendocrine tumor phenotype in patients with von Hippel-Lindau disease[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(1): 124-126. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3428.
- [19] Hes FJ, Höppener JWM, Lips CJM. Clinical review 155: pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(3): 969-974. DOI: 10.1210/jc.2002-021466.
- [20] Manski TJ, Heffner DK, Glenn GM, et al. Endolymphatic sac tumors. a source of morbid hearing loss in von Hippel-Lindau disease[J]. *JAMA*, 1997, 277(18): 1461-1466. DOI: 10.1001/jama.277.18.1461.
- [21] Mehta GU, Kim HJ, Gidley PW, et al. Endolymphatic sac tumor screening and diagnosis in von Hippel-Lindau disease: a consensus statement[J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2022, 83(Suppl 2): e225-e231. DOI: 10.1055/s-0041-1725033.
- [22] Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease[J]. *Lancet*, 2003, 361(9374): 2059-2067. DOI: 10.1016/S0140-6736(3)13643-4.
- [23] Binderup MLM, Smerdel M, Borgwadt L, et al. von Hippel-Lindau disease: updated guideline for diagnosis and surveillance[J]. *Eur J Med Genet*, 2022, 65(8):104538. DOI: 10.1016/j.ejmg.2022.104538.
- [24] Binderup MLM, Galanakis M, Budtz-Jørgensen E, et al. Prevalence, birth incidence, and penetrance of von Hippel-Lindau disease (vHL) in Denmark[J]. *Eur J Hum Genet*, 2017, 25(3):301-307. DOI: 10.1038/ejhg.2016.173.
- [25] Wu P, Zhang N, Wang X, et al. Mosaicism in von Hippel-Lindau disease with severe renal manifestations [J]. *Clin Genet*, 2013, 84(6): 581-584. DOI: 10.1111/cge.12092.
- [26] Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(1): 55-64. DOI: 10.1038/nrc3844.
- [27] Lenglet M, Robriquet F, Schwarz K, et al. Identification of a new VHL exon and complex splicing alterations in familial erythrocytosis or von Hippel-Lindau disease[J]. *Blood*, 2018, 132(5):469-483. DOI: 10.1182/blood-2018-03-838235.
- [28] Kato S, Terui-Kohbata H, Kudo A, et al. Copy number and structural variant analyses of VHL gene using droplet digital PCR and targeted adaptive sampling long-read sequencing[J]. *Fam Cancer*, 2025, 24(3):61. DOI: 10.1007/s10689-025-00487-3.
- [29] Stolle C, Glenn G, Zbar B, et al. Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene[J]. *Hum Mutat*, 1998, 12(6): 417-423. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1998)12: 6<417::AID-HUMU8>3.0.CO;2-K.
- [30] Nordstrom-O'Brien M, van der Luijt RB, van Rooijen E, et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease[J]. *Hum Mutat*, 2010, 31(5): 521-537. DOI: 10.1002/humu.21219.
- [31] Peng S, Shepard MJ, Wang J, et al. Genotype-phenotype correlations in Chinese von Hippel-Lindau disease patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 38456-38465. DOI: 10.18632/oncotarget.16594.
- [32] Friedrich CA. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau syndrome[J]. *Hum Mol Genet*, 2001, 10(7): 763-767. DOI: 10.1093/hmg/10.7.763.
- [33] Liu S, Wang J, Peng S, et al. Genotype and phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease based on alteration of the HIF- α binding site in VHL protein[J]. *Genet Med*, 2018, 20(10): 1266-1273. DOI: 10.1038/gim.2017.261.
- [34] Azimi F, Naseripour M, Aghajani A, et al. The genetic differences between types 1 and 2 in von Hippel-Lindau syndrome: comprehensive meta-analysis[J]. *BMC Ophthalmol*, 2024, 24(1): 343. DOI: 10.1186/s12886-024-03597-1.
- [35] Joly D, Méjean A, Corréas J, et al. Progress in nephron sparing therapy for renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease[J]. *J Urol*, 2011, 185(6):2056-2060.

- DOI: 10.1016/j.juro.2011.02.007.
- [36] Herring JC, Enquist EG, Chernoff A, et al. Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma: 10-year experience [J]. *J Urol*, 2001, 165(3): 777-781. DOI: 10.1016/S0022-5347(5)66524-X
- [37] Matin SF, Ahrar K, Wood CG, et al. Patterns of intervention for renal lesions in von Hippel-Lindau disease[J]. *BJU Int*, 2008, 102(8):940-945. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07718.x.
- [38] Duffey BG, Choyke PL, Glenn G, et al. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease[J]. *J Urol*, 2004, 172(1):63-65. DOI: 10.1097/01.ju.0000132127.79974.3f.
- [39] 张进, 黄翼然, 刘东明, 等. von Hippel-Lindau 病肾癌的临床特征分析[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2008, (2):91-93. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2008.02.004.
- [40] Peng X, Chen J, Wang J, et al. Natural history of renal tumours in von Hippel-Lindau disease: a large retrospective study of Chinese patients[J]. *J Med Genet*, 2019, 56(6):380-387. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105567.
- [41] de Mestier L, Gaujoux S, Cros J, et al. Long-term prognosis of resected pancreatic neuroendocrine tumors in von Hippel-Lindau disease is favorable and not influenced by small tumors left in place[J]. *Ann Surg*, 2015, 262(2): 384-388. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000856.
- [42] Walther MM, Reiter R, Keiser HR, et al. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma[J]. *J Urol*, 1999, 162(3 Pt 1):659-664. DOI: 10.1097/00005392-199909010-00004.
- [43] Ma K, Hong B, Zhou J, et al. The efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for von Hippel-Lindau disease: a retrospective study of 32 patients[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:1122. DOI: 10.3389/fonc.2019.01122.
- [44] Jonasch E, McCutcheon IE, Gombos DS, et al. Pazopanib in patients with von Hippel-Lindau disease: a single-arm, single-centre, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10): 1351-1359. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30487-X.
- [45] Nuñez JE, Donadio M, Filho DR, et al. The efficacy of everolimus and sunitinib in patients with sporadic or germline mutated metastatic pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2019, 10(4): 645-651. DOI: 10.21037/jgo.2019.01.33.
- [46] Courtney KD, Ma Y, de Leon AD, et al. HIF-2 complex dissociation, target inhibition, and acquired resistance with PT2385, a first-in-class HIF-2 inhibitor, in patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(4): 793-803. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1459.
- [47] Ramaprasad S, Othon I, Beckermann Kathryn E, et al. Belzutifan for von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma and other neoplasms (LITESPARK-004): 50 months follow-up from a single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(5): 571-582. DOI: 10.1016/S1470-2045(25)00099-3.
- [48] Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(22): 2036-2046. DOI: 10.1056/NEJMoa2103425.
- [49] Qiu J, Zhou J, Cai L, et al. Belzutifan monotherapy in Chinese patients (pts) with von Hippel-Lindau (VHL) disease-associated tumors: results of LITESPARK-015 study [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(5_suppl): 534. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.534
- [50] Villy M, Frydman N, Moutou C, et al. Preimplantation genetic testing in patients with genetic susceptibility to cancer[J]. *Fam Cancer*, 2023, 22(1): 119-125. DOI: 10.1007/s10689-022-00293-1.
- [51] Vanneste E, Melotte C, Debrock S, et al. Preimplantation genetic diagnosis using fluorescent in situ hybridization for cancer predisposition syndromes caused by microdeletions[J]. *Hum Reprod*, 2009, 24(6): 1522-1528. DOI: 10.1093/humrep/dep034.
- [52] Obradors A, Fernández E, Rius M, et al. Outcome of twin babies free of von Hippel-Lindau disease after a double-factor preimplantation genetic diagnosis: monogenetic mutation analysis and comprehensive aneuploidy screening[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(3): 933. e1-e7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.11.013.
- [53] Ning X, Zhang N, Li T, et al. Telomere shortening is associated with genetic anticipation in Chinese von Hippel-Lindau disease families[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(14): 3802-3809. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0024.
- [54] Huntoon K, Shepard MJ, Lukas RV, et al. Hemangioblastoma diagnosis and surveillance in von Hippel-Lindau disease: a consensus statement[J]. *J Neurosurg*, 2022, 136(6): 1511-1516. DOI: 10.3171/2021.3.JNS204203.
- [55] Daniels AB, Tirosh A, Huntoon K, et al. Guidelines for surveillance of patients with von Hippel-Lindau disease: consensus statement of the International VHL surveillance guidelines consortium and VHL alliance[J]. *Cancer*, 2023, 129(19): 2927-2940. DOI: 10.1002/cncr.34896.
- [56] 陈适, 强佳祺, 李玉秀, 等. 以临床路径为导向的罕见病优化管理诊疗模式的探索[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(23): 1797-1801. DOI: 10.3760/cmaj.cn112137-20221123-02475.