内分泌调控与代谢疾病——遗传性内分泌代谢性疾病 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.004140

VHL综合征2型五家系临床及遗传特征分析

朱泊羽，肖海英，曹 曦，王 意，高 飞，王宏宇，边志颖，徐 春
（中国人民解放军总医院第三医学中心内分泌科，北京 100039）

【摘 要】目的：探讨冯·希佩尔-林道病（von Hippel-Lindau disease，VHL）基因突变的临床意义、基因型-表型相关性及家系管理策略，为VHL综合征的遗传咨询和临床干预提供依据。**方法：**回顾性分析2022年6月至2025年6月在中国人民解放军总医院第三医学中心内分泌科确诊的5例VHL综合征2型患者及其家系成员的临床特征和全外显子组测序结果（家系1：先证者及4名成员；家系2：先证者及5名成员；家系3：先证者及3名成员；家系4：先证者及3名成员；家系5：先证者及24名成员）。**结果：**5个VHL家系的临床特征和遗传学分析显示其临床表现多样，且存在胚系突变。先证者年龄18~44岁，其中男性4例，女性1例。家系1先证者VHL基因第1外显子c.293A>G（Tyr98Cys）突变，其女儿为杂合突变携带者（无临床表型）。家系2先证者VHL基因第3外显子c.482G>A（Arg161Gln）杂合突变，其母亲携带相同突变（双侧肾上腺嗜铬细胞瘤）。家系3先证者VHL基因第3外显子c.467A>G（Tyr156Cys）突变，其父亲无该突变、母亲为杂合突变携带者（无临床表型）、弟弟为杂合突变携带者（单侧肾上腺嗜铬细胞瘤）。家系4先证者VHL基因第2内含子c.463+106C>T（致病性不明）突变，其哥哥和儿子也携带该突变（均无临床表型）。家系5先证者VHL基因第1外显子c.292T>A（p.Tyr98Asn）突变，检测其24名家系成员的基因，其中5例携带致病基因并有临床表型。**结论：**同一密码子不同突变可致显著临床异质性；内含子区新突变的发现扩展了VHL突变谱。VHL综合征患者均建议行相关疾病的检查及家系基因筛查。

【关键词】冯·希佩尔-林道病；全外显子组测序；遗传学；基因筛查
【中图分类号】R736.6 **【文献标志码】**A

Clinical and genetic features of type 2 von Hippel-Lindau syndrome: an analysis of five pedigrees

Zhu Boyu, Xiao Haiying, Cao Xi, Wang Yi, Gao Fei, Wang Hongyu, Bian Zhiying, Xu Chun
(*Department of Endocrinology, The Third Medical Center of Chinese PLA General Hospital*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the clinical significance of gene mutations, genotype-phenotype correlations, and pedigree management strategies in von Hippel-Lindau (VHL) syndrome, and to provide a basis for genetic counseling and clinical intervention. ***Methods*:** A retrospective analysis was performed for the clinical data and whole-exome sequencing results of five patients with type 2 VHL syndrome who were diagnosed in The Third Medical Center of Chinese PLA General Hospital from June 2022 to June 2025, along with their family members (Pedigree 1: the proband and 4 members; Pedigree 2: the proband and 5 members; Pedigree 3: the proband and 3 members; Pedigree 4: the proband and 3 members; Pedigree 5: the proband and 24 members). ***Results*:** The clinical and genetic analysis of the five pedigrees with VHL syndrome showed diverse clinical manifestations and the presence of germline mutations. The probands had an age of 18 to 44 years, and there were four male probands and one female proband. In Pedigree 1, the proband carried a c.293A>G (p.Tyr98Cys) mutation in exon 1 of the *VHL* gene, and his daughter was a heterozygous carrier without clinical phenotype. In Pedigree 2, the proband harbored a heterozygous mutation of c.482G>A (Arg161Gln) in exon 3 of the *VHL* gene, and his mother carried the same mutation and presented with bilateral adrenal pheochromocytoma. In Pedigree 3, the proband carried a c.467A>G (p.Tyr156Cys) mutation in exon 3 of the *VHL* gene, and his father did not carry this mutation, while his mother was a heterozygous carrier without clinical phenotype, and his younger brother was a heterozygous carrier with unilateral adrenal pheochromocytoma. In Pedigree 4, the proband carried a mutation of c.463+106C>T (variant of unknown significance) in intron 2 of the *VHL* gene, and both his younger brother and his son carried the same mutation and had no clinical phenotype. In Pedigree 5, the proband carried a c.292T>A (p.Tyr98Asn) mutation in exon 1 of the *VHL* gene, and genetic testing was performed on 24 family members, among whom five were

作者介绍：朱泊羽，Email：yigehaoren0403@163.com，研究方向：肾上腺疾病、糖尿病及并发症、甲状腺疾病等。
通信作者：徐 春，Email：xuchh2000-1@163.com。
基金项目：中西医协同慢病管理研究资助项目（编号：CXZH2024080）；解放军总医院第三医学中心学科创新发展专项基金资助项目（编号：2024PY-26、2024ZH-23）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20260623.1108.002（2026-06-23）

identified as carriers of the pathogenic mutation and exhibited corresponding clinical phenotypes. ***Conclusion***: Different mutations occurring at the same codon of the *VHL* gene may result in significant clinical heterogeneity, and the identification of novel intronic mutations has further expanded the mutational spectrum of VHL syndrome. Therefore, it is recommended to perform comprehensive screening for related diseases and pedigree-based genetic testing for all patients with VHL syndrome.

【Key words】von Hippel-Lindau syndrome; whole-exome sequencing; genetics; genetic screening

冯·希佩尔-林道病（von Hippel-Lindau disease，VHL）是一种罕见的常染色体显性遗传性肿瘤综合征，发病率仅为1/36 000，其特征为多器官发生良性和（或）恶性肿瘤[1]，具有较高的外显率，至60岁时几乎完全表现[2]。其主要临床表现包括中枢神经系统和视网膜血管母细胞瘤、内淋巴囊肿瘤、肾透明细胞癌、嗜铬细胞瘤以及胰腺神经内分泌肿瘤[3]。位于染色体3p25-26的VHL抑癌基因的胚系突变是该病的分子基础[4]，这些突变导致缺氧诱导因子积累，从而促进肿瘤血管生成和生长[5]。我国VHL患病人群中，常见的突变类型包括错义突变、无义突变和剪接位点变异，表现出明确的基因型-表型相关性，但相似突变的外显率和发病年龄存在变异性[6]。最新证据表明，不同的突变位点与不同的肿瘤发生风险和生存结局相关[7]，因此，早期基因检测对患者及家系管理具有重要意义[8-9]。

美国国家癌症研究所将VHL分为1型（无嗜铬细胞瘤）和2型（嗜铬细胞瘤相关）亚型，其中VHL2型占所有病例的10%~30%[10-11]，且常表现为双侧发病[12-13]。VHL2型患者通常具有发病年龄更早、症状较轻、肿瘤多灶性及复发率高的特点[14]，确诊后需手术治疗，为保留肾上腺皮质功能并尽量减少长期类固醇替代治疗[12]，保留肾上腺的肿瘤切除术为首选手术方式，术后需要终身随访。此外，VHL综合征的遗传风险较高，约为50%[15]，基因检测在VHL的诊断与管理中具有重要作用。对于常规方法检测可能漏诊的复杂或罕见突变[16-17]，通过全外显子组测序可提高其诊断准确性，同时能够发现新的致病性变异及VHL相关的遗传改变，从而拓展了对疾病发病机制的认识[8]。全面的VHL基因分析有助于开展基因型-表型相关性研究，实现个体化治疗策略[18-19]和家系遗传咨询与分析[20]。

与以往的单个病例报告不同，本研究系统研究了5个VHL综合征2型先证者及其家系成员的临床数据和全外显子组测序结果，阐明了不同家系间的临床异质性和遗传多样性。本研究结果为这一复杂疾病的遗传评估提供了新的见解。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究。收集2022年6月至2025年6月于中国人民解放军总医院第三医学中心内分泌科确诊的5例VHL综合征2型患者及其家系成员的临床资料和全外显子组测序结果（家系1：先证者及4名成员；家系2：先证者及5名成员；家系3：先证者及3名成员；家系4：先证者及3名成员；家系5：先证者及24名成员）。本项目已获得本院科学与伦理委员会的批准（批准号：KY2025-020）。本研究获得了所有参与者的知情同意。

1.2 诊断标准

VHL综合征的诊断需满足以下条件之一：对于有VHL家族史的个体，需存在≥1个VHL相关肿瘤（如中枢神经系统/视网膜血管母细胞瘤、嗜铬细胞瘤、肾细胞癌或胰腺神经内分泌肿瘤）；对于无家族史的散发型病例，需存在≥2个中枢神经系统/视网膜血管母细胞瘤，或1个中枢神经系统/视网膜血管母细胞瘤伴1个内脏VHL相关肿瘤。

1.3 实验室检测信息

采用液相色谱-串联质谱法对血浆中甲氧基去甲肾上腺素、3-甲氧基酪胺及甲氧基肾上腺素进行定量分析。使用Oasis HLB固相萃取柱（沃特世公司，3 cc/60 mg，美国）。色谱分离采用安捷伦1 260 Infinity Ⅱ超高效液相色谱系统（安捷伦科技公司，美国），配备ZORBAX Eclipse Plus C18色谱柱（2.1 mm×100 mm，1.8 μm）。流动相由含0.1%甲酸的水溶液（A相）和含0.1%甲酸的乙腈溶液（B相）组成。质谱检测采用沃特世Xevo TQ-S micro三重四极杆质谱仪（沃特世公司，美国），配有电喷雾离子源（ESI+），在多反应监测模式下进行。参数设置如下：甲氧基去甲肾上腺素（m/z 170.1→107.1，碰撞能量18 eV）、3-甲氧基酪胺（m/z 154.1→91.1，碰撞能量22 eV）、甲氧基肾上腺素（m/z 180.1→134.1，碰撞能量15 eV）。采用外标法进行定量分析。

1.4 CT成像方案

所有参与者均接受了增强多层螺旋CT（64排SOMATOM Definition AS；西门子医疗公司，德国），扫描参数如下：管电压120 kV，管电流200~300 mA，层厚5 mm。根据体质量（1.5 mL/kg）静脉注射碘对比剂（碘海醇，剂量100~150 mL）。采用3期扫描（动脉期、静脉期、延迟期），扫描范围覆盖腹部、肾脏及盆腔区域，重点关注肾上腺肿瘤特征：大小、形态、边缘及局部浸润情况。图像判读由2名具有≥10年肿瘤影像学经验的经委员会认证的放射科医师完成。

1.5 间碘苄胍显像与生长抑素受体显像

采用生长抑素受体-正电子发射断层扫描/计算机断层扫描与间碘苄胍显像（^{123}I-MIBG SPECT/CT）进行交叉验证。SSTR-PET/CT 使用^{68}Ga-DOTATATE 作为示踪剂[静脉注射剂量（150 ± 20）MBq，静息（60 ± 10）min 后扫描]，采用西门子 Biograph mCT PET/CT 系统（52 环 LSO 晶体，空间分辨率 4.2 mm）进行全身显像（颅底至股骨中段）。^{123}I-MIBG 显像通过静脉注射^{123}I-MIBG（370 MBq）完成。图像后处理依托 Syngo.via 工作站进行多模态融合（PET/CT 非刚性配准，最大化互信息法），定量分析涵盖标准化摄取值（SUV 比值，阈值设为肿瘤/肝脏≥3）及 Curie 评分系统（≥4 分判定 MIBG 阳性）。

1.6 全外显子组测序

使用 QIAamp DNA Mini Kit（凯杰公司，中国上海）从 5 mL 外周血中提取基因组 DNA，并通过 NanoDrop 2000 分光光度计（赛默飞世尔科技，美国）进行定量。采用 S220 聚焦超声破碎仪（Covaris，美国马萨诸塞州）将 DNA 片段化至 150 bp。文库制备包括以下步骤：末端修复/加 A 尾；使用 MyGenostics 文库制备试剂盒（MyGenostics，中国北京）；使用 MyGenostics GenCap 捕获探针进行靶向富集（覆盖全部编码外显子及其侧翼±50 bp 区域）；接头连接及 PCR 扩增（12 个循环）。杂交捕获：取 500 ng DNA 文库与生物素标记探针进行杂交（65 ℃，16~24 h）。捕获后纯化使用链霉亲和素包被的磁珠（Dynabeads M-270；Life Technologies，美国）及三步洗涤（WB1/WB3 缓冲液）。扩增采用 KAPA HiFi HotStart PCR 试剂盒（罗氏，瑞士），在优化条件下进行：98 ℃变性 30 s，65 ℃退火 30 s，72 ℃延伸 30 s（13 个循环）。纯化后的文库在 DNBSEQ-T7 测序平台（华大智造，中国）上进行 150 bp 双端测序。生物信息学分析流程：对原始测序读段进行以下处理：接头修剪与质量过滤（cutadapt v2.10）；比对至 hg19 参考基因组（Sentieon BWA-MEM v202112.01）；重复序列去除与碱基质量重校准（Sentieon TNscope）；变异检测（单核苷酸变异/插入缺失）及针对公共数据库（gnomAD、dbSNP v155、ClinVar）和内部数据库的注释；使用组合计算模型进行致病性预测（REVEL>0.5、SIFT<0.05、PolyPhen-2>0.85）。

2 结 果

本研究共纳入 5 个 VHL 综合征 2 型家系，包括 5 例先证者及其家系成员。5 例先证者中，男性 4 例（80%）、女性 1 例（20%），发病或确诊年龄为 14~44 岁。所有先证者均以嗜铬细胞瘤或副神经节瘤相关表型为主要临床表现，其中部分病例合并胰腺神经内分泌肿瘤、视网膜血管瘤、小脑病变、附睾囊腺瘤或脊髓相关病变，提示不同家系间存在明显临床异质性。

2.1 临床表型

家系 1：先证者男性，32 岁，首次发病于 14 岁，表现为高血压、头痛、心悸、大汗三联征，诊断为双侧肾上腺嗜铬细胞瘤。30 岁再次发病，伴有胰腺占位。父母、哥哥及女儿均身体健康。家系 2：先证者女性，44 岁发病，无高血压，诊断为双侧肾上腺及胰腺占位、脊髓神经血管肿瘤。父亲 54 岁因脑梗死病逝，母亲患有高血压，3 位姑姑及女儿身体健康，无肾上腺肿瘤病史。家系 3：先证者男性，18 岁，初次发病于 14 岁，表现为高血压、头痛、心悸、大汗三联征，诊断为右胸后纵隔副神经节瘤。入院前半年再次发病。父亲、母亲身体健康，哥哥有单侧嗜铬细胞瘤手术史。家系 4：先证者男性，42 岁，41 岁时体检发现高血压、右肾上腺占位，哥哥有高血压病史，父亲已故，母亲及儿子身体健康。家系 5：先证者男性，35 岁，高血压、左肾上腺嗜铬细胞瘤、胰腺神经内分泌肿瘤、小脑病变、视网膜血管瘤、附睾囊腺瘤。

2.2 实验室检测结果

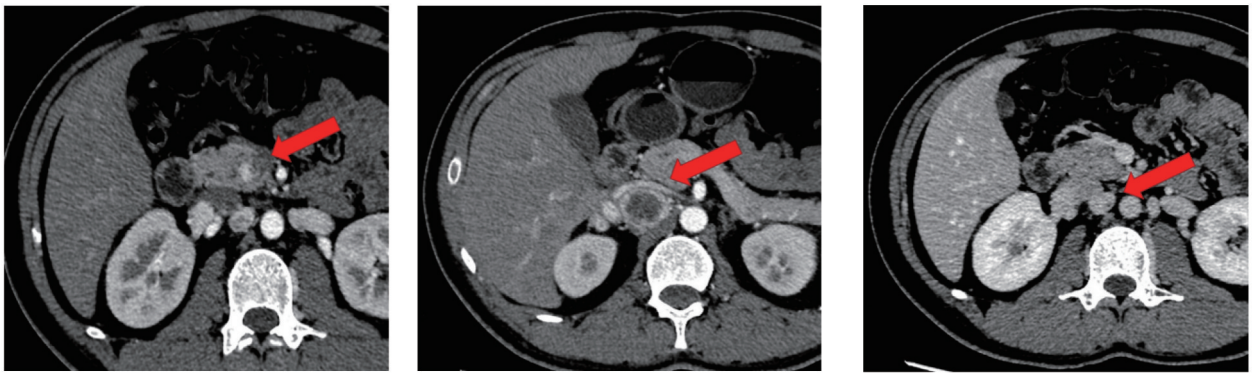
5 例先证者的甲氧基去甲肾上腺素、3-甲氧基酪胺及甲氧基肾上腺素数值见表 1。5 例先证者的甲氧基去甲肾上腺素水平均高于正常参考范围，中位数为 7 122.0 pmol/L，范围为 1 355.4~38 950.5 pmol/L；甲氧基肾上腺素水平范围为 0~6 775.2 pmol/L，3-甲氧基酪胺水平范围为 0~118.3 pmol/L，其中家系 4 先证者高于正常参考范围。

表 1 5 例 VHL 家系先证者血甲氧基肾上腺素类物质结果

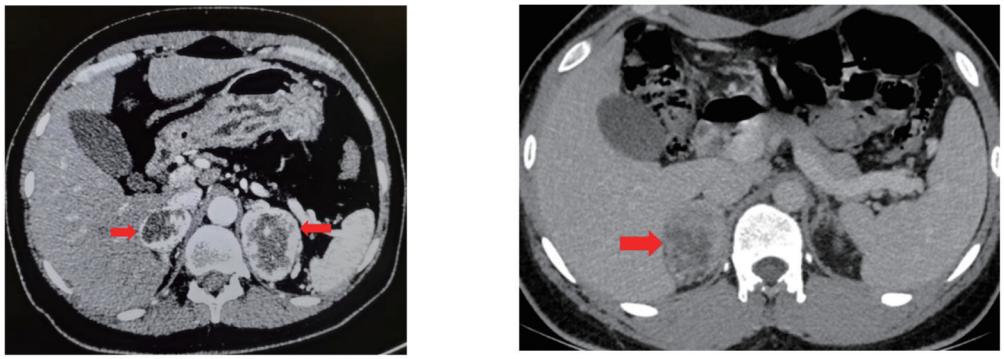
家系	甲氧基肾上腺素（pmol/L）	甲氧基去甲肾上腺素（pmol/L）	3-甲氧基酪胺（pmol/L）
家系 1	<25.0	3 757.4	<24.0
家系 2	37.9	7 122.0	<24.0
家系 3	65.2	8 180.7	46.9
家系 4	6 775.2	38 950.5	118.3
家系 5	70.2	1 355.4	<24.0

2.3 5 个 VHL 家系先证者的 CT 影像

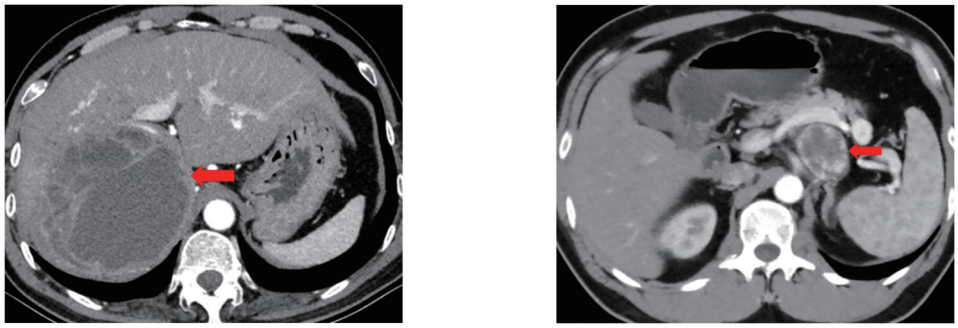
家系 1 先证者的 CT 图像显示胰头水平下腔静脉后方占位（大小 3.1 cm × 3.2 cm，CT 值约 29.2 HU，增强扫描边缘强化明显，CT 值 159 HU）（图 1A）；右肾门水平腹主动脉-下腔静脉之间结节影，明显均匀强化（图 1B）；胰头钩突见轻度强化结节（大小约 1.1 cm × 0.8 cm，动脉期 CT 值 190.9 HU，静脉期 CT 值 134.7 HU）（图 1C）。家系 2 先证者的 CT 图像显示双侧肾上腺软组织密度肿块（左侧 5.24 cm × 4.04 cm，右侧 5.0 cm × 3.2 cm），CT 值范围为 18~37 HU。增强后图像（图 1D）显示主要为周边不均匀强化，内部可见无强化区。家系 3 先证者的 CT 图像显示右侧肾上腺肿块（5.2 cm × 4.0 cm，CT 值 22.0 HU），增强扫描（图 1E）显示不均匀强化（动脉早期 69.5 HU→延迟期 52.0 HU）。左侧肾上腺区域可见结节状阴影，右侧腰大肌旁可见一个小淋巴结。家系 4 先证者的 CT 图像提示右侧肾上腺区巨大团块状软组织密度灶（12.6 cm × 10.9 cm，CT 值 50.0 HU），增强图像（图 1F）显示不均匀强化（动脉早期 87.0 HU→延迟期 72.0 HU）。可见肝右叶及右肾受压，左侧肾上腺未见异常。影像学特征符合典型嗜铬细胞瘤表现。家系 5 先证者的增强图像（图 1G）显示左侧肾上腺区可见大小约 3.7 cm × 4.7 cm × 4.9 cm 软组织密度影，密度不均，明显不均匀强化，病变周围脂肪间隙模糊并多发迂曲小血管影。



A. 家系1先证者下腔静脉后占位　B. 家系1先证者肾门与下腔静脉间占位　C. 家系1先证者胰头钩突占位



D. 家系2先证者双侧肾上腺占位　E. 家系3先证者右侧肾上腺占位



F. 家系4先证者右侧肾上腺占位　G. 家系5先证者左侧肾上腺占位

注：红色箭头，具体占位

图1　5个VHL综合征家系先证者影像学资料

2.4　核医学显像

^{123}I-MIBG显像及生长抑素受体显像：家系1先证者^{18}F-PET/CT扫描，显示左侧肾上腺手术区高密度缝线痕，伴局部轻度放射性浓聚（SUVmax=3.8）。右侧肾上腺区可见低密度肿块（大小约3.3 cm×2.0 cm×2.3 cm，CT值约29 HU），放射性显著增高（SUVmax=16.5）。其旁可见一放射性摄取增高的小结节（0.8 cm，SUVmax=15.0），提示右侧肾上腺区术后残留或转移可能。胰头部见局灶性放射性摄取（SUVmax=7.0）。右肾门水平可见一放射性摄取增大的淋巴结（1.5 cm×1.1 cm，SUVmax=7.0）。生长抑素受体显像示静脉注射示踪剂后2 h及4 h全身平面显像显示甲状腺呈轻度非特异性摄取，肝脏、脾脏、双肾、膀胱及部分肠道呈生理性摄取。身体其他部位（包括可疑神经内分泌肿瘤区域）未见异常放射性分布，提示无明确神经内分泌肿瘤或残留病变证据。同期行^{131}I-MIBG肾上腺髓质显像示注射后1 d及2 d显像显示右侧肾上腺可见类圆形放射性摄取增高区（SUVmax异常增高），左侧肾上腺、唾液腺及肝脏呈正常生理性摄取。身体其他部位未见异常摄取。术后^{123}I-MIBG随访显示双侧肾上腺区及身体其他部位未见异常放射性浓聚，提示肿瘤完全切除，无残留或复发。

家系2先证者^{18}F-PET/CT显像显示右侧肾上腺区2个低密度肿块（大小分别为3.5 cm×2.6 cm和2.8 cm×2.7 cm），均呈显著放射性摄取浓聚，符合嗜铬细胞瘤的典型代谢特征。左侧肾上腺区呈术后改变，可见一低密度结节（大小约0.8 cm×0.6 cm）无摄取。胰腺体尾部萎缩，胰头部见稍低密度区及钙化灶，但未见放射性摄取增高。然而，钩突区可见

轻度放射性摄取。^{123}I-MIBG 显像显示右侧肾上腺局灶性放射性摄取增高。左侧肾上腺、唾液腺及肝脏呈正常生理性摄取，身体其他部位未见异常代谢病灶，提示符合双侧肾上腺嗜铬细胞瘤表现。

家系 3 先证者 ^{18}F-PET/CT 显像显示右侧肾上腺区类圆形软组织密度肿块，大小约 4.2 cm×4.9 cm×4.7 cm，病变内见片状稍低密度区，不均匀 FDG 摄取增高，SUVmax 为 12.8，病变周围脂肪间隙稍模糊；左侧肾上腺大致正常、对称，未见 FDG 摄取异常增高影。腹腔内及腹膜后未见明显肿大及 FDG 摄取增高淋巴结。家系 4 先证者 ^{18}F-PET/CT 显像显示右侧肾上腺区可见巨大 FDG 摄取轻度增高的肿块影，FDG 摄取分布不均匀，病灶中心可见多发 FDG 摄取稀疏区，SUVmax 为 2.6，边界清，形态规则，大小约 12.0 cm × 11.4 cm，密度不均匀，病灶中心见多发斑片低密度影，CT 值范围 29.0~41.0 HU，其内可见分隔，周围组织受压，局部与邻近肝脏分界欠清。左侧肾上腺大小、形态及密度未见明显异常，未见 FDG 摄取异常增高影。躯干其余部位及脑部未见明确的恶性肿瘤样高代谢病灶。家系 5 先证者未行核医学显像。

2.5 病理学发现

家系 1 先证者：该先证者表现为长达 17 年的进展性疾病病程，其特征为多灶性复发及组织学演变。初发表现为双侧嗜铬细胞瘤，后行切除术，随后于 2021 年出现复发性左侧肾上腺皮质腺瘤（9.0 cm×7.5 cm×6.0 cm），显示结构紊乱及中度核多形性（5 个核分裂象/50 HPF）。2022 年，右侧腹膜后病灶（1.8 cm × 1.1 cm × 1.0 cm）显示出侵袭性组织病理学特征，包括融合性细胞片、包膜侵犯及 2 个相邻的副神经节瘤（3.0 cm × 2.5 cm × 2.3 cm 和 1.5 cm × 1.4 cm × 0.8 cm），其中较小的结节表现为镜下包膜穿透。免疫组化显示强神经内分泌分化[突触素（+++）、Inhibin-α（+）、Melan A（+）]，嗜铬粒蛋白 A 阴性、CD56 阴性，伴随低增殖活性（Ki-67 阳性率 2%）。随后 2022 年的病灶显示表型转变，获得嗜铬粒蛋白 A 阳性、突触素阳性、CD56 阳性，S-100 蛋白呈完全阴性提示支持细胞缺失，并维持低增殖活性（Ki-67 阳性率 1%）。

家系 2 先证者：临床进展表现为双侧异时性嗜铬细胞瘤，具有不同的生物学行为。2022 年左侧腹膜后肿瘤（4.8 cm × 4.1 cm × 2.4 cm 和 2.8 cm × 1.6 cm × 1.5 cm）表现为典型的上皮样形态，呈巢状结构及轻度核异型性（3 个核分裂象/50 HPF）。随后于 2023 年发生的右侧肾上腺肿瘤（7.0 cm × 4.0 cm × 2.5 cm）显示瘤内异质性，局灶性高级别转化区域含有肿瘤巨细胞及核分裂活性增高（10 个核分裂象/50 HPF）。2 个肿瘤均保留 SDHB 蛋白表达（+），支持非假性缺氧发病机制。增殖指数显示时间进展：2022 年病灶 Ki-67 热点区阳性率为 8%，2023 年肿瘤降至 5%，与观察到的组织学去分化特征一致。

家系 3 先证者：异时性神经内分泌肿瘤依次发生，始于 2021 年发生于后纵隔的副神经节瘤（4.5 cm × 3.8 cm × 2.2 cm），显示包膜侵犯。2023 年发生的右侧肾上腺嗜铬细胞瘤（5.0 cm × 3.5 cm × 2.1 cm）保留了经典的 Zellballen 结构，但出现包括肿瘤坏死在内的恶性特征，整体细胞形态学均匀一致，异型性轻微（1 个核分裂象/50 HPF）。2 个肿瘤均呈一致的嗜铬细胞表型（嗜铬粒蛋白 A 阳性、突触素阳性、CD56 阳性）。副神经节瘤中显著表现为完全的支持细胞缺失（S-100 阴性），而嗜铬细胞瘤尽管出现坏死，仍维持低增殖指数（2 个病灶 Ki-67 阳性率均为 2%）。

家系 4 先证者：嗜铬细胞瘤虽存在肿瘤性坏死及轻度核异型性，但核分裂象低（1/50 HPF）、Ki-67 指数仅 2%，且无包膜及血管侵犯。这些病理特征提示肿瘤整体呈低度恶性潜能。

家系 5 先证者：肾上腺为富于血窦的小圆细胞肿瘤（大小约 4.5 cm，伴可疑包膜侵犯，无坏死），CD56、Syn、CgA 阳性，指向神经内分泌表型，INSM1 其阳性进一步确证神经内分泌分化，具有较高的增殖指数（Ki-67 阳性率约为 8%）；胰腺示小圆细胞肿瘤（1.3 cm），伴性索/间质分化，Inhibin-α+/Vim+，Ki-67 阳性率约为 10%，提示胰腺神经内分泌肿瘤 G2 期（Ki-67 阳性率 3%~20%）。两者结合符合 VHL 相关神经内分泌肿瘤双原发谱系。

2.6 WES 遗传分析

对 5 例先证者进行了全外显子组测序分析，结果均发现存在 VHL 胚系突变，包括家系 1、2、3、5 中的错义突变以及一个首次报道的内含子 2 点突变（家系 4）（表 2）。这 5 个家系的先证者均以嗜铬细胞瘤为主要表型。在家系 1 中，先证者还伴有胰腺神经内分泌肿瘤；在家系 2 中，先证者同时患有脊髓血管母细胞瘤和胰腺肿块；而在家系 3 和家系 4 中，先证者仅表现为嗜铬细胞瘤和副神经节瘤。家系 5 先证者除嗜铬细胞瘤表型外，还伴有胰腺神经内分泌肿瘤、视网膜血管瘤、小脑血管母细胞瘤及附睾囊腺瘤。

表 2 5 个 VHL 家系先证者基因变异类型

家系	外显子	突变位点	突变类型	氨基酸变异
1	Exon 1	c.293A>G	错义突变	Tyr98Cys
2	Exon 3	c.482G>A	错义突变	Arg161Gln
3	Exon 3	c.467A>G	错义突变	Tyr156Cys
4	Intron 2	c.463+106C>T	内含子突变	未知
5	Exon 1	c.292T>A	错义突变	p.Tyr98Asn

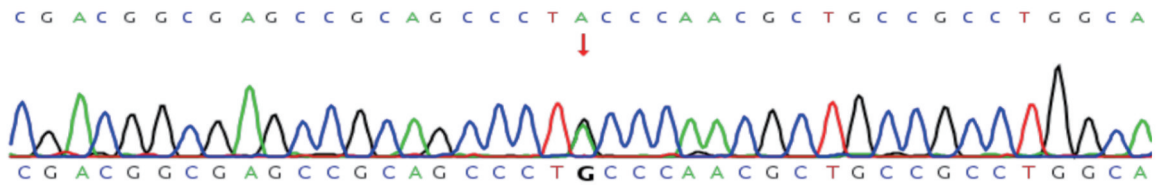
注：未知，意义未明

2.7 家系调查

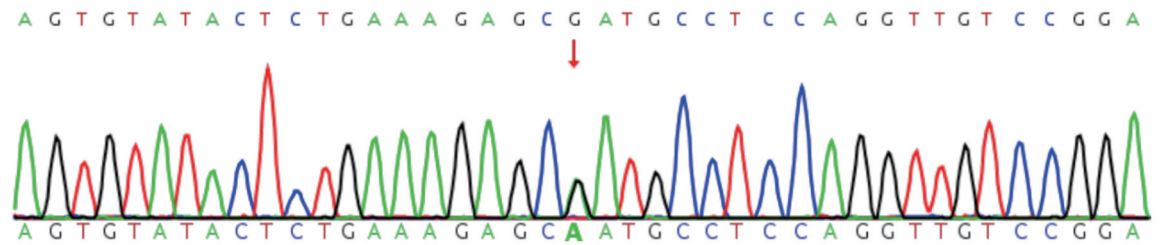
分类变量分析显示，5 个家系中均存在 VHL 突变携带者。已明确表型的突变携带者中，临床表现主要以嗜铬细胞瘤/副神经节瘤为主，同时可合并视网膜血管瘤、中枢神经系统病变、胰腺神经内分泌肿瘤及内淋巴囊肿瘤等 VHL 相关病变。部分家系存在无症状突变携带者，主要见于家系 1、家系 3 和家系 4，提示 VHL 综合征具有不完全外显性和年龄相关外显特征。

家系 1 先证者的父母及弟弟均未携带该突变，但先证者的女儿携带相同突变，且尚未出现临床症状（图 2A）。家系 2 先证者的母亲亦携带该致病突变，并被诊断为嗜铬细胞瘤，

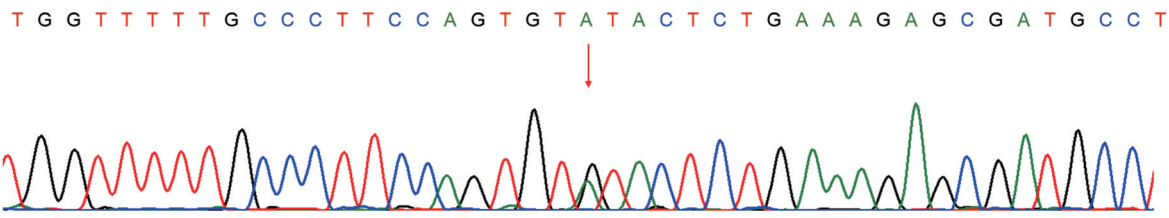
提示家系2的突变遗传自母亲（图2B）。家系3先证者及其弟弟均有嗜铬细胞瘤病史。先证者的母亲携带相关突变，但未表现出任何相关表型（图2C）。家系4先证者的弟弟和儿子均携带该突变（图2D）。家系5先证者女儿有视网膜血管瘤。先证者父亲，肺癌伴多处转移（肾、脊柱、肩部），母亲身体健康，无VHL综合征表现。先证者姐姐及其女儿均未出现临床表型。先证者大伯，已故，死因不详。大伯有2子4女，分别为：①长子，小脑肿瘤，手术2次，已故，有1子1孙，无表型；②次子暂无异常症状，有2个女儿，均无临床表型。③长女、三女、四女（已故，淋巴瘤）、五女（已故，脑积水，不排除小脑肿瘤）。四女的儿子，无表型。五女的女儿，有视网膜血管瘤。三伯有小脑血管母细胞，行3次手术；1个儿子，2个女儿；其子暂无VHL综合征表现，长女患脑肿瘤，长女儿子无表型。次女及其儿女无表型。四伯已故，生前患泌尿系肿瘤。大姑已故，其中1个女儿，患脑部肿瘤，伽玛刀切除。二姑已故，生前曾接受过肾上腺手术，病因不详；1个儿子，1个女儿，女儿有VHL综合征杂合突变，临床表型为胰腺神经内分泌肿瘤及内淋巴囊肿瘤。小姑，约52岁时，诊断小脑血管母细胞瘤。2022年3月诊断为VHL综合征。70岁患小脑血管母细胞瘤，影响视力，再次手术，术后恢复良好；2个儿子无表型；长子有1个儿子，次子无子女，均无表型。家系5共纳入25名家系成员，其中5例为携带致病基因并有临床表型（图2E）。根据5个家系调查分别绘制了家系图（图3）。



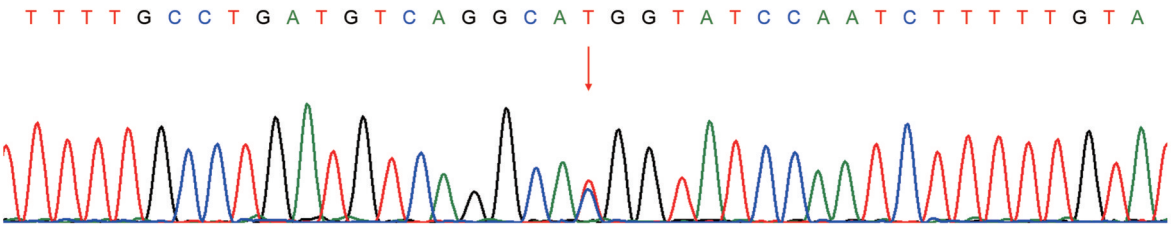
A. 家系1先证者突变位点



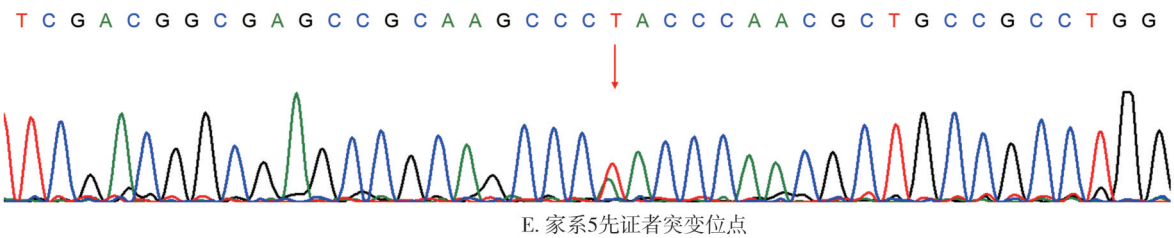
B. 家系2先证者突变位点



C. 家系3先证者突变位点

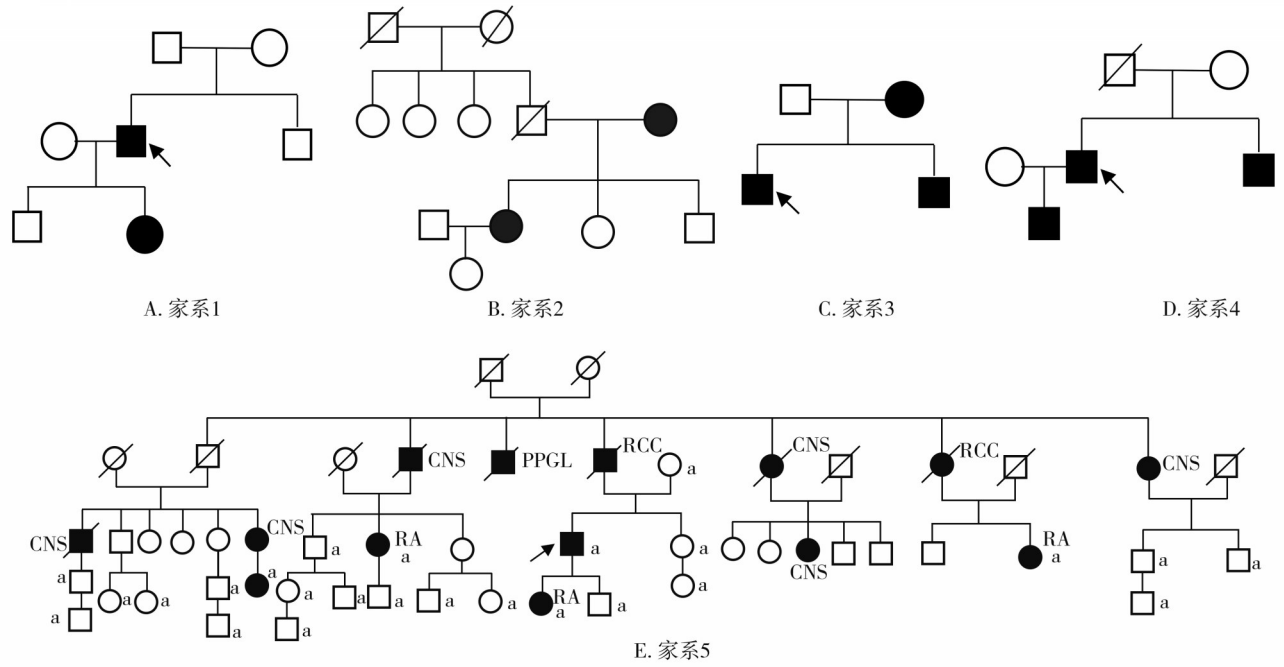


D. 家系4先证者突变位点



E. 家系5先证者突变位点

图2　各VHL综合征家系先证者基因突变位点



注：CNS，central nervous system lesion，中枢神经系统病变；RA，retinal angioma，视网膜血管母细胞瘤；RCC，renal cell carcinoma，肾细胞癌；PPGL，pheochromocytoma and paraganglioma，嗜铬细胞瘤及副神经节瘤；a，基因检测者

图3　5个VHL综合征家系树状图

3　讨　论

VHL综合征是一种由VHL抑癌基因胚系突变引起的罕见遗传性肿瘤综合征。研究表明，不同类型的VHL基因突变与临床表现之间存在显著的基因型-表型相关性，这对临床管理具有重要意义。VHL基因具有多样的突变类型，包括错义突变、无义突变和剪接位点突变[21]。本研究检测到5个VHL基因突变位点，包括外显子1的错义突变c.293A>G（Tyr98Cys）和c.292T>A（p.Tyr98Asn）、外显子3的2个错义突变c.482G>A（Arg161Gln）和c.467A>G（Tyr156Cys），以及一个潜在的可变剪接变异体c.463+106C>T，位于内含子2剪接供体位点下游106个碱基处。

关于VHL综合征基因型-表型相关性的研究揭示了不同突变类型与特定肿瘤风险之间的关联。既往研究发现，错义突变与VHL综合征发病风险增加相关[7]，且其在不同功能域的作用可导致VHL综合征亚型的显著分化。VHL蛋白通过靶向缺氧诱导因子α亚基进行泛素化降解，在细胞氧感知中发挥关键作用[22]。错义突变c.482G>A（Arg161Gln）在我国南方的1项VHL研究中也被检测到，并已被证实与其他疾病相关。在甲基丙二酸血症合并同型半胱氨酸尿症（钴胺素C病）中，c.482G>A（Arg161Gln）错义突变与较轻的临床和生化表型相关，患者可能症状出现较晚且更易实现代谢控制[23]。另一项研究表明，携带c.482G>A（Arg161Gln）突变的患者表现出较轻的生化异常，这可能导致新生儿筛查中钴胺素C病的延迟识别[24]。VHL基因突变c.467A>G（Tyr156Cys）可能影响蛋白质结构和功能，并已有研究报道其与肾细胞癌相关[25]。关于VHL研究中c.463+106C>T突变的数据有限。

VHL基因具有广泛的突变类型，已知致病突变超过500种[26]。1项研究揭示，我国VHL患者的常见突变位点包括第194、481、499及500位，不同器官的发病率及发病年龄存在显著差异[6]。Liu QL等[27]研究发现，外显子1中的c.239G>T（p.Ser80Ile）突变是VHL综合征2B型的特征性变异，与多系统受累显著相关，包括肾细胞癌、嗜铬细胞瘤及小脑血管母细胞瘤。c.239G>T突变近期被进一步证实为一种具有广泛致瘤潜能的新的胚系突变[28]。在VHL 2型相关突变中，c.500G>A（p.Arg167Gln）和c.499C>G（p.Arg167Gly）均作用于第167位精氨酸残基，前者与嗜铬细胞瘤及视网膜/中枢神经系统血管瘤密切相关[21]，而后者可能通过破坏VHL蛋白与缺氧诱导因子的结合而导致经典型VHL综合征表型[29]。值得注意的是，在我国人群独特的突变谱中，

无义突变c.264G>A（p.Trp88Ter）首次被报道与VHL 2型相关[30]，而错义突变如c.482G>A（p.Arg161Gln）和c.499C>T（p.Arg167Trp）则进一步拓展了我国VHL患者的分子特征[31]。

除VHL基因外，本研究中部分家系成员及先证者还存在LIPC、HNF1A、DLST及SDHC基因的突变。关于LIPC（肝脂肪酶）基因突变在VHL病中的研究仍不充分，但其编码的脂代谢关键酶可能通过调节脂蛋白重塑及脂肪酸释放来影响肿瘤微环境，有待进一步研究。HNF1A基因突变作为青少年的成人起病型糖尿病的核心驱动因素，通过胰岛素分泌缺陷及肝脏糖异生失调增加VHL患者发生代谢综合征的风险。其所诱导的高血糖环境可增强HIF-1α稳定性，而脂质分布异常则直接支持肿瘤细胞膜合成，提示代谢干预可能是改善预后的潜在策略[32]。DLST失活导致α-酮戊二酸/琥珀酸比值失衡，通过表观遗传重编程（如抑制去甲基化酶活性）驱动嗜铬细胞瘤/副神经节瘤的发生[33]。SDHC缺陷所致的琥珀酸蓄积不仅竞争性抑制HIF脯氨酰羟化酶从而稳定HIF-1α，还通过“假性缺氧状态”和代谢毒性作用营造促肿瘤微环境[34]。这些发现共同揭示了VHL相关肿瘤中多维代谢紊乱及pVHL-HIF轴的核心协同机制。临床检测这些基因可为VHL的诊断与治疗提供数据支持。

本研究结果显示，携带c.293A>G（p.Tyr98Cys）突变的家系1先证者出现了VHL相关肿瘤复发，其父母及弟弟均未携带该突变，提示为新生突变。在我国南方1项针对VHL综合征患者的研究中，研究者分析了9个无关联家系的VHL基因突变谱，并鉴定出新发突变，强调了定期肿瘤监测及对无症状家系成员进行早期干预的重要性[31]。另一项研究报告了1例携带c.433C>T（p.Gln145Ter）无义突变的VHL综合征患者，该突变被认为是导致VHL蛋白结构显著改变的新生突变，并与家族聚集性相关[35]。在另一项我国研究中，研究者对一个VHL综合征家系进行了基因检测，鉴定出VHL基因c.464T>A突变，该突变在未患病的家系成员中未检出，进一步支持了新生突变的可能性[36]。此外，约23%的VHL综合征病例无家族史，这可能是由于新生突变所致[37]。在家系3中，先证者、母亲及弟弟均携带c.467A>G（Tyr156Cys）突变，但母亲未发病，提示VHL存在不完全外显。目前研究认为，VHL综合征的不完全外显可能与多种因素有关，包括基因型-表型相关性、环境因素及其他基因的修饰效应。在一项丹麦研究中，VHL综合征至60岁时的外显率约为87%，表明部分携带致病基因的患者可终生无症状[38]。这与其他研究结果一致，提示在临床遗传咨询中应考虑不完全外显的情况[39]。家系4中，弟弟和儿子也携带相同突变，但均无临床表型，因此尚不清楚这是代表VHL病的不完全外显，还是无临床意义的突变。VHL基因的内含子2是基因组不稳定性的关键热点区域，这是由于Alu重复元件的密集聚集所致。内含子2包含AluYa5—一个高活性的重组热点—这与约21%（7/33）的VHL位点中特征性的大片段缺失相关，其中90%的断裂点定位于Alu序列。这些Alu介导的非同源等位基因重组事件驱动了广泛的基因组重排，包括全基因或侧翼区域的缺失。除结构不稳定性外，内含子中的Alu元件还可能调控转录活性，潜在地调节VHL基因表达或剪接模式，这增加了基因型-表型相关性的复杂性。该区域高度易于发生重排，凸显了其诊断意义，并强调需要采用靶向测序策略以优化遗传咨询[40]。家系5突变位点与家系1突变位点为编码同一氨基酸密码子，但临床表型不尽相同，这提示对于同一密码子基因突变可导致不同临床表型。

研究表明，VHL患者的肾肿瘤在长期随访中大多呈惰性表现，即使肿瘤尺寸超过3 cm，其转移潜能也较低[41]。此外，某些VHL基因的病理变异不影响肾病灶的生长速度或CT增强值，因此有学者认为这些变异可能不需要特殊的监测策略[42]。然而，其他研究表明，T2信号强度、弥散受限及实性或囊性特征等影像学特征与VHL患者的肿瘤生长速率相关，这些特征有助于预测肿瘤进展[43]。对于携带特定VHL突变的患者，尤其是肿瘤生长迅速者，可能需要更频繁的影像学监测和早期干预，以便及时识别和处理潜在病灶[44]。磁共振成像是VHL患者影像学监测最常用的工具，而超声成像作为一种经济高效的影像学方法，在VHL患者中尚需进一步研究[45]。个体化监测策略有助于改善患者预后，临床医师对高危患者应实施更密集的随访和治疗[27]。

在VHL综合征患者中，^{123}I-MIBG显像可有效识别肾上腺及胰腺肿瘤，尤其在鉴别诊断中具有重要价值[46]。此外，^{123}I-MIBG显像还用于评估神经内分泌肿瘤的转移，特别是交感神经系统相关神经内分泌肿瘤[47]。生长抑素受体显像在检测VHL相关神经内分泌肿瘤方面也显示出较高的效能[48]。比

较 ^{123}I-MIBG 显像与生长抑素受体显像，研究表明生长抑素受体显像在检测某些神经内分泌肿瘤（尤其是胃肠胰神经内分泌肿瘤）时可能具有更高的敏感性和特异性[48]。根据临床具体情况选择合适的影像学检查方法，有利于早期诊断和治疗。

本研究存在若干局限性。首先，所分析的突变类型及家系数量有限，可能无法完全反映 VHL 综合征基因突变的异质性和表型谱。此外，研究人群集中于特定区域或遗传背景，因此结论的推广需谨慎。其次，新生突变的致病机制主要基于临床表型相关性推断，缺乏体外功能实验或动物模型的支持。未来研究应扩大样本多样性并深化分子机制研究，进一步明确其致病性。

VHL 基因突变的鉴定是诊断 VHL 综合征的重要依据，尤其对于不符合临床诊断标准的患者，并对评估患者及其家系亲属的肿瘤风险具有重要意义。本研究通过多个家系分析及突变检测案例，强调了在散发或无家族史病例中筛查胚系新生突变的重要性。同时，加强对无症状亲属的长期随访与早期干预，对于降低 VHL 综合征相关肿瘤的潜在进展风险、改善患者整体预后具有重要意义。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 朱泊羽：研究设计、临床数据收集、初稿撰写及稿件修订；曹曦：实验室检测样本采集、血样分离及检测；王意、高飞：参与病例资料整理、文献检索及家系图谱绘制；王宏宇：影像学数据解读及病理结果分析；肖海英、边志颖：协助完成基因测序数据解读及生物信息学分析；徐春：主导项目设计，提供遗传分析指导，并负责终稿的学术审核与修订

参 考 文 献

[1] Shanbhogue KP, Hoch M, Fatterpaker G, et al. Von hippel-lindau disease review of genetics and imaging[J]. Radiol Clin N Am, 2016, 54(3): 409-422.

[2] Richard S, Gardie B, Couvé S, et al. Von Hippel-Lindau: how a rare disease illuminates cancer biology[J]. Semin Cancer Biol, 2013, 23(1): 26-37.

[3] Szalat A, Oleinikov K, Nahmias A, et al. VHL-related neuroendocrine neoplasms and beyond: an Israeli specialized center real-life report[J]. Endocr Pract, 2020, 26(10): 1131-1142.

[4] Mir Saeid Ghazi AA, Amouzegar A, Zadeh-Vakili A, et al. Clinical and laboratory characteristics of a large Iranian kindred afflicted with von hippel lindau disease[J]. Int J Endocrinol Metab, 2021, 19(2): e105189.

[5] Salim DK. Continuous angiogenesis inhibition in the treatment for von Hippel - Lindau-related hemangioblastomas of retina and spinal cord[J]. J Oncol Pharm Pract, 2019, 25(8): 2049-2051.

[6] Hong BA, Ma KF, Zhou JC, et al. Frequent mutations of VHL gene and the clinical phenotypes in the largest Chinese cohort with von hippel - lindau disease[J]. Front Genet, 2019, 10: 867.

[7] Liu SJ, Wang JY, Peng SH, 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.

[8] Glushkova M, Dimova P, Yordanova I, et al. Molecular-genetic diagnostics of von Hippel-Lindau syndrome (VHL) in *Bulgaria*: first complex mutation event in the VHL gene[J]. Int J Neurosci, 2018, 128(2): 117-124.

[9] Tsirlin A, Oo Y, Sharma R, et al. Pheochromocytoma: a review[J]. Maturitas, 2014, 77(3): 229-238.

[10] Aufforth RD, Ramakant P, Sadowski SM, et al. Pheochromocytoma screening initiation and frequency in von hippel-lindau syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(12): 4498-4504.

[11] Wang L, Feng Y, Jiang LY. Anesthetic management of bilateral pheochromocytoma resection in Von Hippel-Lindau syndrome: a case report[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(15): 3711-3715.

[12] 王 旭，谢 燚，张玉石，等. VHL 相关儿童复杂双侧肾上腺嗜铬细胞瘤 1 例并文献复习[J]. 中华内分泌外科杂志（中英文），2025, 19(3): 453-455.

Wang X, Xie Y, Zhang YS, et al. Complicated VHL-associated bilateral adrenal pheochromocytomas in a child: a case report and literature review[J]. Chin J Endocr Surg, 2025, 19(3): 453-455.

[13] Benhammou JN, Boris RS, Pacak K, et al. Functional and oncologic outcomes of partial adrenalectomy for pheochromocytoma in patients with von Hippel-Lindau syndrome after at least 5 years of followup[J]. J Urol, 2010, 184(5): 1855-1859.

[14] Li SR, Nicholson KJ, McCoy KL, et al. Clinical and biochemical features of pheochromocytoma characteristic of von hippel - lindau syndrome[J]. World J Surg, 2020, 44(2): 570-577.

[15] Kaluarachchi VTS, Bulugahapitiya U, Arambewela M, et al. Successful management of pheochromocytoma detected in pregnancy by interval adrenalectomy in a VHL patient[J]. Case Rep Endocrinol, 2018, 2018: 9014585.

[16] Ricketts CJ, Vocke CD, Lang M, et al. A germline 1;3 translocation disrupting the *VHL* gene: a novel genetic cause for von Hippel-Lindau[J]. J Med Genet, 2022, 59(1): 18-22.

[17] Coppin L, Plouvier P, Crépin M, et al. Optimization of next-generation sequencing technologies for von hippel lindau (VHL) mosaic mutation detection and development of confirmation methods[J]. J Mol Diagn, 2019, 21(3): 462-470.

[18] Wu PJ, Zhang N, Wang X, et al. Family history of von Hippel - Lindau disease was uncommon in Chinese patients: suggesting the higher frequency of *de novo* mutations in VHL gene in these patients[J]. J Hum Genet, 2012, 57(4): 238-243.

[19] Deng B, Liu CG. Two tests of peripheral blood by standard methods were negative for Von Hippel-Lindau mutations: a case report[J]. Asian J Surg, 2023, 46(9): 4101-4102.

[20] Buffet A, Calsina B, Flores S, et al. Germline mutations in the new E1' cryptic exon of the *VHL* gene in patients with tumours of von

Hippel-Lindau disease spectrum or with paraganglioma[J]. J Med Genet, 2020, 57(11): 752-759.

[21] Rechsteiner MP, von Teichman A, Nowicka A, et al. *VHL* gene mutations and their effects on hypoxia inducible factor HIFα: identification of potential driver and passenger mutations[J]. Cancer Res, 2011, 71(16): 5500-5511.

[22] Frost J, Rocha S, Ciulli A. Von Hippel-Lindau (VHL) small-molecule inhibitor binding increases stability and intracellular levels of VHL protein[J]. J Biol Chem, 2021, 297(2): 100910.

[23] Almannai M, Marom R, Divin K, et al. Milder clinical and biochemical phenotypes associated with the c. 482G>A (p. Arg161Gln) pathogenic variant in cobalamin C disease: implications for management and screening[J]. Mol Genet Metab, 2017, 122(1/2): 60-66.

[24] Yuan HJ, Deng SP, Gao W, et al. Identification of MMACHC and PROKR2 mutations causing coexistent cobalamin C disease and Kallmann syndrome in a young woman[J]. Metab Brain Dis, 2021, 36(3): 447-452.

[25] Harraka P, Bruinsma F, Nguyen-Dumont T, et al. Is renal cell carcinoma associated with *MITF* c. 952G>A (p. E318K)? [J]. J Med Genet, 2024, 61(10): 937-938.

[26] He ZW, Xia L, Deng ZY, et al. Identification of a VHL gene mutation in a Chinese family with Von Hippel-Lindau syndrome[J]. Mol Med Report, 2018: 435-440.

[27] Liu QL, Yuan G, Tong DL, et al. Novel genotype - phenotype correlations in five Chinese families with Von Hippel-Lindau disease[J]. Endocr Connect, 2018, 7(7): 870-878.

[28] Ding XH, Zhang C, Frerich JM, et al. *De novo* VHL germline mutation detected in a patient with mild clinical phenotype of von Hippel-Lindau disease: case report[J]. J Neurosurg, 2014, 121(2): 384-386.

[29] Li YH, Xin XH, Song WZ, et al. VHL syndrome without clear family history: A rare case report and literature review of Chinese patients[J] Front Neurol, 2022, 13: 951054.

[30] Zhang M, Wang J, Jiang JJ, et al. Von Hippel-Lindau disease type 2 in a Chinese family with a VHL p. W88X truncation[J]. Endocrine, 2015, 48(1): 83-88.

[31] Siu WK, Ma RC, Lam C, et al. Molecular basis of von Hippel-Lindau syndrome in Chinese patients[J]. Chin Med J, 2011, 124(2): 237-241

[32] Stanik J, Dusatkova P, Cinek O, et al. *De novo* mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed[J]. Diabetologia, 2014, 57(3): 480-484.

[33] Remacha L, Pirman D, Mahoney CE, et al. Recurrent germline DLST mutations in individuals with multiple pheochromocytomas and paragangliomas[J]. Am J Hum Genet, 2019, 104(5): 1008-1010.

[34] Bennedbæk M, Rossing M, Rasmussen ÅK, et al. Identification of eight novel SDHB, SDHC, SDHD germline variants in Danish pheochromocytoma/paraganglioma patients[J]. Hered Cancer Clin Pract, 2016, 14(1): 13.

[35] Zhang Q, Li DL, Kang P, et al. Clinical presentation and mutation analysis of VHL disease in a large Chinese family[J]. J Neuro Oncol, 2015, 125(2): 369-375.

[36] Lu Y, Lu J, Liu Q, et al. A c. 464T>A mutation in VHL gene in a Chinese family with VHL syndrome[J]. J Neuro Oncol, 2013, 111(3): 313-318.

[37] Jia DD, Tang BS, Shi YT, et al. A deletion mutation of the VHL gene associated with a patient with sporadic von Hippel-Lindau disease [J]. J Clin Neurosci, 2013, 20(6): 842-847.

[38] 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.

[39] Binderup MLM. Von Hippel-Lindau disease: diagnosis and factors influencing disease outcome[J]. Dan Med J, 2018, 65 3: B5461.

[40] Shulman M, Shi R, Zhang Q. Von Hippel-Lindau tumor suppressor pathways & corresponding therapeutics in kidney cancer[J]. J Genet Genom, 2021, 48(7): 552-559.

[41] Zhang J, Pan JH, Dong BJ, et al. Active surveillance of renal masses in von Hippel-Lindau disease: growth rates and clinical outcome over a Median follow-up period of 56months[J]. Fam Cancer, 2012, 11(2): 209-214.

[42] Farhadi F, Nikpanah M, Li XB, et al. Germline VHL gene variant in patients with von Hippel-Lindau disease does not predict renal tumor growth[J]. Abdom Radiol, 2018, 43(10): 2743-2749.

[43] Gopal N, Anari PY, Chaurasia A, et al. The kidney imaging surveillance scoring system (KISSS): using qualitative MRI features to predict growth rate of renal tumors in patients with von-Hippel Lindau (VHL) syndrome[J]. Abdom Radiol, 2024, 49(2): 542-550.

[44] Faiyaz-Ul-Haque M, Jamil M, Aslam M, et al. Novel and recurrent germline mutations in the VHL gene in 5 Arab patients with Von Hippel-Lindau disease[J]. Cancer Genet, 2020, 243: 1-6.

[45] Liegnell R, Wessman F, Shalabi A, et al. Validity of ultrasonography-derived predictions for estimating skeletal muscle volume: a systematic literature review[J]. BMC Med Imag, 2021, 21(1): 106.

[46] Arıcan P, Okudan Tekin B, Naldöken S, et al. A family with von hippel-lindau syndrome: the findings of indium-111 somatostatin receptor scintigraphy, iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy and single photon emission computerized tomography[J]. Mirt, 2017, 26(1): 38-42.

[47] Rufini V, Treglia G, Castaldi P, et al. Comparison of metaiodobenzylguanidine scintigraphy with positron emission tomography in the diagnostic work-up of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review[J]. The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2013, 57(2): 122-133.

[48] Usmani S, Ali Khan H, Abdulla M, et al. Incremental diagnostic value and impact on patient management of somatostatin receptor scintigraphy with indium-111-pentetreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. Med Princ Pract, 2011, 20(4): 356-361.

（收稿：2026-04-14；修回：2026-05-19；录用：2026-06-08）

（责任编辑：曾　玲）

本文引用格式：

朱泊羽，肖海英，曹　曦，等. VHL综合征2型五家系临床及遗传特征分析[J]. 重庆医科大学学报，2026，51(10)：1377-1386.