

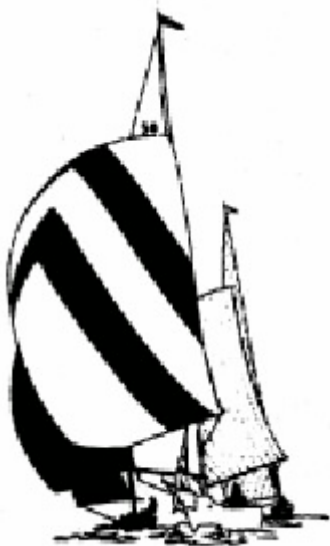


## VHL 手册

# 关于 VHL 病的知识

一本为 VHL 病患者、患者家属  
及所有关注该病的人  
编写的手册

2005 年国际版  
**ISBN 1-929539-09-6**



# VHL 病家庭联盟成员注册

VHL 病家庭联盟建于 1993 年，旨在为 VHL 病患者及关注该病的卫生工作者提供支持、促进研究。VHL 病家庭联盟成员每年会收到 3—4 次最新信息和 1 份当年出版物。  
联盟得到了成员的慷慨资助。

☐ 以下是我的回信。

☐ 我同意加入 VHL 病家族联盟。

姓名: \_\_\_\_\_

住址: \_\_\_\_\_

城市: \_\_\_\_\_

省/市/自治区: \_\_\_\_\_ 邮政编码: \_\_\_\_\_

国家: \_\_\_\_\_

工作电话: \_\_\_\_\_

家庭电话: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

我的支票或信用卡支付包括:

☐ 美国会员交纳 25 美元会费。

☐ 外国会员交纳 35 美元会费。(包括邮费)

☐ 捐助会员交纳 100 美元会费。

☐ \$250 sustaining member

☐ \$1000 Lindau Society

\_\_\_\_\_ 其他免税捐助

付费方式: ☐ 支票, 可用于 VHL 家庭联盟。

总计: \_\_\_\_\_ 美元

☐ 信用卡

作废日期: \_\_\_\_\_ 卡上姓名: \_\_\_\_\_

签字: \_\_\_\_\_

我是一位 ☐ VHL 病患者 ☐ VHL 病家族成员 ☐ VHL 病患者的朋 ☐

☐ 医务工作者, 专业是 \_\_\_\_\_

你是通过什么途径了解 VHL 病家庭联盟的? \_\_\_\_\_

请写下你的问题和对本手册的意见, 以便今后在回信中解答或在年会上讨论。谢谢!



捐助用于改善 VHL 病的诊断、治疗和患者的生活质量

171 Clinton Road, Brookline

Massachusetts 02445 USA

+1-617-277-5667, +1 (800) 767-4VHL

Fax: +1-858-712-8712; E-mail: [info@vhl.org](mailto:info@vhl.org)

<http://www.vhl.org>

<http://www.vhl-europa.org>

*Tel/Fax in London: +44 (20) 7681-1796*

*Tel/Fax in Sydney: +61 (2) 9475-1441*

#### **帮助.....**

一个国际性的家庭支持网络。

#### **分享.....**

通过面对面、电话、网络和 VHL 家庭论坛的方式。

#### **学习.....**

借鉴其他患者和医生的经验。

#### **教育.....**

自己、社区和公众。

#### **资助.....**

研究治疗 VHL 病更好的方法。

**临床治疗中心。**电话咨询或浏览网站查询加入 VHLFA 信息网的医疗机构。

**当地家庭支持。**向你所在地区的联系人需求帮助。网上支持社区已有五种语言：英语、西班牙语、德语、法语和日语。

# 前言

我们编写本手册的目的是帮助 VHL 病患者、患者家属及关心 VHL 病的读者了解该病。我们希望手册提供的信息能作为患者就医治疗的补充，但手册不能代替患者直接从医生那里获得的治疗建议。

我们编写手册的初衷之一是帮助患者及其家人建立战胜疾病的信心。最近关于 VHL 病及其相关疾病的研究让我们对该病的诊断和治疗有了更深的了解；早期发现和有效的治疗会给 VHL 病患者带来更大的希望。通过全世界 VHL 病家庭、医疗工作者和研究机构的信息共享，我们对 VHL 病的认识也迅速加深。

我们感谢包括 VHL 病家族和医生在内的所有合作者。自 1993 年以来，通过国际合作，加快了对该病的认识和治疗。本手册编写得到以下会议支持：

Freiburg, Germany, 1994, 由 Dr. Hartmut Neumann 主持

Honolulu, Hawaii, USA, 1996, 由 Dr. Y. Edward Hsia, Dr. Berton Zbar, J.M.Lamiell

Paris, France, 1998, Dr. Stephane Richard

Rochester, Minnesota, USA, 2000, Dr. Virginia Michels

Padua, Italy, 2002, Dr. Giuseppe Opocher

Kochi, Japan, 2004, Dr. Taro Shuin

我们还得到几项研究项目支持，美国的 Drs. W. Marston Linehan, Edward H. Oldfield; 法国的 Dr. Stephane Richard; 德国的 Dr. Hartmut Neumann, 日本的 Dr. Taro Shuin. 当地语言版由各国成员准备。

第 3 修订版体现了在筛查、诊断、治疗和生活质量发现的进展。很明确最好的治疗方法是早确诊，并用创伤最小的方法检测并治疗，并关注长期健康。我们希望与您及您的医疗团队合作。

本文可以在 Internet 查到全文并下载，请登陆 [www.vhl.org](http://www.vhl.org)。

本手册中出现很多新词以斜体字出现，其定义及其他与 VHL 病有关的医学词汇在手册后面解释。

感谢您对本书提出宝贵意见，期待着有更好更新的版本。

# 目录

会员信息 2

前言 4

## 1. 什么是 VHL 病？ 7

血管瘤，血管母细胞瘤，囊肿，肿瘤

什么是癌症？

为什么会患 VHL 病？

早期检查

筛查建议

## 2. VHL 病的可能表现

VHL 病在视网膜的表现

VHL 病在脑和脊髓的表现

关于 Stereotactic 放射治疗

VHL 病的听力变化

VHL 病与生殖健康

对于男性

对于女性

妊娠和 VHL 病

VHL 病在肾上腺的表现

VHL 病在肾脏的表现

VHL 病在胰腺的表现

## 3. 诊断、治疗和研究

诊断和治疗

遗传学研究 with VHL 病

治疗进展

## 4. VHL 病患者生活指南

带着知识生活

家人的支持

推荐读物

一些问医生的问题

记事日历

## 5. 建议筛查指南

VHL 病的常见表现



一般治疗建议

如何为嗜铬细胞瘤的相关检查作准备

**6.进行 DNA 检测**

**7.医学词汇**

**8.参考文献**

**9.致谢**

**10.组织库**

捐献申请表

当一个人对另一个人说  
“什么！你也是？我原以为只有我是”，  
友谊就这样产生了。  
——C.S.Lewis

*Copyright 1993, 1997, 1999. 2005 VHL Family Alliance  
All rights reserved.*

International edition (English) ISBN 1-929539-05-3

French edition ISBN 1-929539-06-1

Spanish edition ISBN 1-929539-07-X

Japanese edition ISBN 1-929539-08-8

Chinese edition ISBN 1-929539-09-6

Dutch edition ISBN 1-929539-10-X

Italian edition ISBN 1-929539-11-8

Ukrainian edition ISBN 1-929539-12-6

Available in additional languages on request.

# 第一部分

## 什么是 VHL?

VHL 是 Von Hippel—Lindau 的缩写，是已知的 7000 余种遗传性疾病中的一种。肿瘤会在身体中的一处或多处生长。在不同器官中的许多肿瘤有血管异常生长。

正常的血管分支形同树枝，但 VHL 病患者的脑、脊髓和视网膜会出现小毛细血管结，成为血管瘤或血管母细胞瘤。在身体其他部位出现的 VHL 肿瘤有其他名称。

这些肿瘤本身会引起问题，或在其周围出现问题。因此，您及您的同事需仔细检测。

每个病人 VHL 的表现都不同。即使在同一家族中，患者可能仅出现 VHL 的一种表现或出现多个表现。由于我们无法精确预测患者将出现何种表现，所以对病人进行终身的全面体检是必要的。

Dr. Eugen von Hippel，是德国的一位眼科医生，1893—1911 年描述了眼血管瘤。他的名字最初只用于描述 VHL 相关的视网膜病变。

Dr. Arvid Lindau，是一位瑞典的病理学家，在 1926 年第一次描述了脑和脊髓的血管瘤。他的描述包括系统的总结文献报道的所有其他的病例，包括眼部病变和不同腹部脏器病变。现在我们指导两位学者描述了 VHL 病的不同表现。

VHL 与大多数其他疾病的不同之处是它的最初症状不是单一的，即该病往往不是出现在一个器官，且并不是发生在固定的年龄段。多数情况下，该病是遗传的，但由于患病家族的情况和医生的专业不同，所以还没有公认的病因。而且，疾病的严重程度差异很大，很多家族成员只有相对无害的表现，而其他成员则病情很重。

如果仔细监测、早期发现、适当治疗，就能大大降低该病的严重后果，甚至可以完全预防。

研究者发现相当多的新发病例正在出现。全世界有 20% 的就诊家族是首次发现患有该病。其原因尚不清楚，但意味着对所有人而不只是已知的 VHL 家族进行仔细的鉴别诊断更加重要。

## 血管瘤，血管母细胞瘤，囊肿和肿瘤

血管瘤可能出现在身体的许多部位。例如，在脑和脊髓出现的血管瘤成为血管母细胞瘤，由于血管母细胞瘤压迫周围的脑或神经，会出现





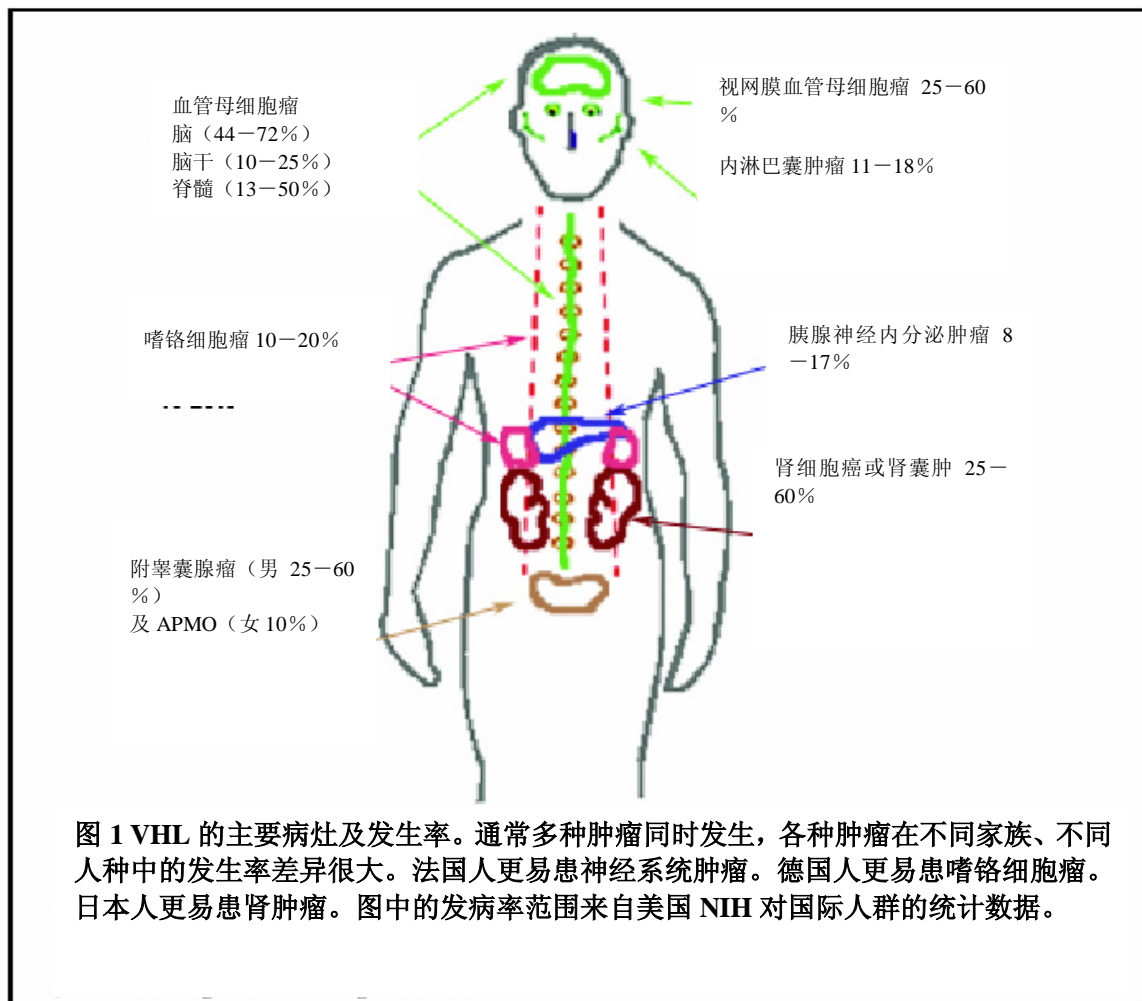
头痛、平衡失调、四肢无力等症状。

如果血管瘤生长，血管壁会变薄致血液漏出，导致周围组织损伤。如果视网膜血管瘤出现血液或体液漏出，可能造成视力障碍。所以，早期发现眼部的病变，对于保护视力正常很重要。

囊肿可能在血管瘤周围生长。囊肿是充满水的囊性肿物，会对周围组织压迫或造成梗阻，引起相应的症状。

一些男性病人发现阴囊肿物。这些肿瘤多数是良性的，但必须经过泌尿科医生确诊。同样，女性患者出现在生殖器官的良性囊肿和肿瘤也应当密切监测。

囊肿和肿瘤可能出现在肾脏、胰腺和肾上腺。这些囊肿通常不会引起症状，但必须监测其变化。肾上腺肿瘤的症状之一是高血压。一些肿瘤是良性的，有些则是恶性的。早期发现和仔细监测对这些器官尤其重要，通常是每年查 CT、MRI，也可辅以 B 超。



## 什么是癌？

癌是个吓人的字眼。患病家族需要指导癌可能伴随 VHL 发生。然而，仔细的早期监测和治疗，可以避免癌的最糟糕的可能。

癌并不是一种单一的疾病，而是多于 100 种的不同疾病。各种癌有不同特点，但每种癌都是机体某种细胞的异常。与 VHL 有关的癌有特定的几种。

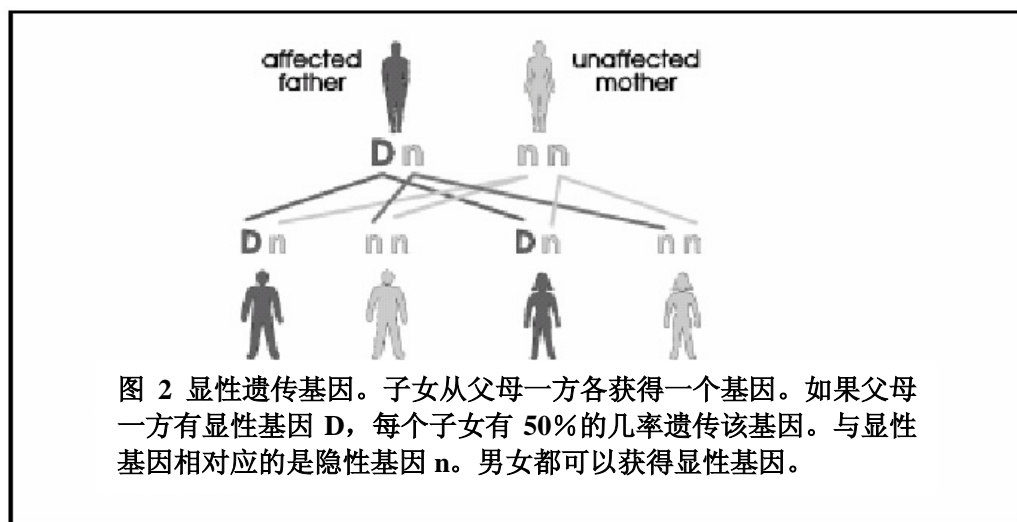
正常细胞构成了身体内的组织，它们有规律地生长、分裂、更新。这一过程保证了身体不断的自我修复。但有时正常细胞不能控制和引导其自身生长。它们分裂地过快且毫无规律，过多的组织出现，于是肿瘤形成了。肿瘤可以是良性的或恶性的。

。良性肿瘤，如脑、脊髓、视网膜的 VHL 肿瘤就是不发生扩散的非癌性肿瘤。

。恶性肿瘤，如可能出现在肾脏的肿瘤就是癌性的。这些肿瘤会浸润、破坏临近的正常组织和器官。癌细胞能够扩散或转移到身体的其他部位，形成新的肿瘤。

由于 VHL 能引起内脏器官的恶性肿瘤，所以被认为是家族性癌症的危险因素之一，这种癌症能遗传。我们的目标是尽早发现肿瘤，警惕肿瘤进展的症状，并在肿瘤侵犯其他组织前切除。由于肿瘤位于体内，需要借助影像学手段检查。

并非所有肿瘤都需要外科手术治疗。目前正在研究肿瘤进展到什么程度需要治疗干预。您和您的家庭可以提供您家族的经验，以帮助研究者更好的分析观察肿瘤的时间。请与 VHL 家族联盟联系，您可获得关于研究您家谱的信息。



## VHL 病的发病机制

Von Hippel—Lindau 病是您的一对 VHL 基因中的一个发生异常变化。这种变化可能是通过显性遗传方式获得的。孩子从父母双方各获得一个基因，如果父母一方的显性基因发生变化（突变），那么每个孩子就有 50% 的机会获得该基因。只要有一个变化的基因就能致病。VHL 优势被称为常染色体显性遗传病，是指该病在男性、女性均可发生。

任何人如果父母一方患 VHL 或其一个兄弟姐妹患 VHL，他就有 50% 的可能性患 VHL。如果他的姨（姑）或舅（叔）或（外）祖父（母）患 VHL，他也有患病的危险。能确定未患病的唯一方法是通过 DNA 检测发现 VHL 基因正常。即使，确定了 VHL 基因异常，血管瘤和其他 VHL 相关肿瘤的发病年龄及严重程度也因人而异，各不相同。

《您的家族健康家谱》这本手册由 VHL 家族联盟出版，详细介绍了关于 VHL 病的遗传学知识，而且解释了您如何提供家族病史以帮助医生更好的诊治、帮助研究者更好的研究该病。

## 早期发现

VHL 病表现差异很大，并没有适用于每个病人的一套症状；各种可能的表现通过不同的方法检查。

如果，您有 VHL 病的家族史，告诉您的医生或您孩子的医生这一点很重要，争取在症状出现之前尽早开始筛查。多数 VHL 病变在较小的时候治疗起来容易得多。于您的医生商议开始筛查的最理想时间和复诊计划。我们建议高危儿童应从 1—3 岁开始规律的体检，特别是眼部检查，并通知儿科医生 VHL 病的家族史。可以参阅第五部分“筛查指南建议”。

几乎所有人都考虑过如果我们还身体健康时不作检查、不知道自己患病是不是更好。而且过了几年，我们也还好好的。但 VHL 病的一些并发症很卑鄙，指导它发展到很严重的程度才有临床表现。这就像你从不保养房子和汽车，可能一段时间没什么问题，但当它们出现问题，你将付出巨大的代价。医学已经证实：如果你及时地合理地体检，你就会生活得更健康。

几乎所有 VHL 家族的成员都可以采血进行 DNA 分析，该方法越来越准确，也越来越实用，通过 DNA 监测既可以判断哪些家族成员需要密切随访，也可以确定哪些家族成员没有携带突变的 VHL 基因。哪些

没有携带突变的 VHL 基因的成员不需要继续随访，他们也不会把异常 VHL 基因遗传给下一代。

如果你是 VHL 基因携带者，或者遗传学方法还不能确定你的家族是否患病，那么你应当坚持定期体检。体检结果正常并不意味着你没有携带异常 VHL 基因，以后也许才会发现其存在的证据。偶尔有些 VHL 患者的症状非常不明显，给人感觉他这一代好像没有患 VHL 病。有些病人甚至直到 80 岁才因为其子女或其隔代人患病而发现患 VHL 病。

即使临床上仅发现一种 VHL 病的表现，即使患者没有阳性家族史，仍应当考虑 VHL 病的可能，并对身体各个部位脏器全面检查。很有可能一些患者是其家族中最先发病的成员，在一些研究中，该比例占 20 %。

依据检查结果，医生会告诉你今后应当密切注意什么样的症状表现。通常，视力下降、呕吐、头痛、平衡失调、进行性四肢无力或超过 2 天的一个固定部位的持续疼痛，这些症状都应及时让医生检查。

一旦身体某一部位诊断为 VHL 病，检查身体其他部位就非常重要，并且应在医生指导下定期复查。

我向患者解释治疗的过程、进展及医生将采取的措施。我一方面教育患者，另一方面努力消除患者的不安。不安是最严重的疾病。对未知的恐惧能使人丧失战胜疾病的勇气和力量。

—Thomas Dalbanco 医生

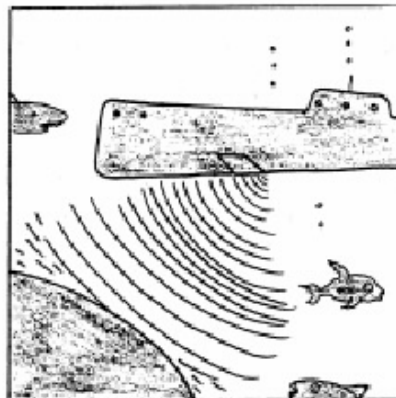


图 3 超声检查。超声检查就像潜水艇使用的声纳一样。发出的声波遇到组织反射回来，计算机通过分析反射回来的声波可以计算出组织的深度和密度。

## 筛查的一般性建议

医生会和你一起制定合理的筛查和监测计划。筛查是指在症状出现之前的检查，这可以尽早发现病变。详见第五部分“筛查指南建议”。

监测是对已查处的病变进行检查，以确保在最适宜的时候进行治疗，以提高疗效。监测的间隔时间要根据个人的具体情况而定。

应尽早对高危儿童进行筛查。应用 DNA 分析技术，可以对那些携带突变 VHL 的孩子需要进一步筛查。

VHL 家族联盟和其医生建议对高位儿童从 1 岁开始筛查，特别是对眼睛。而且应当告知儿科医生孩子是高危病人。我们建议使用不造成疼痛或放声性或含对比剂的检查方法。视网膜专家应该仔细检查眼部情况。全面的体格检查，包括血压、腹部情况、留尿等。本手册有日历提醒你记住医生的治疗建议和筛查计划。详见第五部分的建议筛查草案。

我的家人确信病人不该独自就诊。因为如果医生检查的结果是坏消息，病人可能会一下子蒙住了，再也听不进医生的其他建议；但如果有家人陪伴，会有一个人保持头脑清醒，记下重要的话。

——*Darlene Y., Massachusetts*

在英国英语语法中，患者指“承受痛苦的人”。

我们希望改变这种解释。

我们并非受苦者，而是幸存者。

我们并非生活的失败者，而是生活的经历者。

正如教授们对疾病有丰富的经验和知识令我们敬佩一样，我们对疾病同样具备值得别人敬佩的经验。

我们将和医生、科学家一起，探索诊断、治疗 VHL 病的更好的方法，提高我们的生活质量。我们一直努力寻找治愈该病的方法，但这可能需要几十年。为此，我们正在实现早期诊断并改善疗效。我们尽自己所能互相支持、彼此勉力。

——*Joyce Graff, VHL 家庭联盟合作创立人，1994 年。*

## 第二部分

### VHL 病的各种表现

#### VHL 病在视网膜的表现

当毛细血管形成血管瘤，在视网膜称为血管母细胞瘤，开始时很小，而且很难发现。毛细血管本身小于红细胞的直径。当血管瘤出现后，在视网膜赤道或周围生长，远离视野中央。和地球的赤道不同，眼球的赤道是垂直的。当你站立时，在眼睛周围从眉毛到鼻子画一个圆，这个圆就是眼球的赤道。眼科医生必须给你散瞳，用专用的高倍放大镜才能看清这个区域。这比普通的眼科检查要复杂。你最好选择一位熟悉 VHL 病及其相关眼科检查的医生，因为并非所有眼科医生都熟悉该病。你一定要把你的 VHL 病家族史告诉眼科医生，但这样他才能对你的眼睛做全面检查，发现小的血管瘤并及时治疗。

治疗的目的是阻止血管瘤大到影响视力。  
治疗一般包括激光治疗和冷冻治疗。

60% 的 VHL 病患者有视网膜病变。由于视网膜病变可以出现在 3 岁甚至 3 岁以下，所以对儿童的筛查十分重要。如果儿童 VHL 病的 DNA 检查是阳性的，那么应当从 1 岁开始对其视网膜进行筛查。

在患者一生中都可能出现新的血管瘤，所以应终生随诊检查。

在视神经旁生长的病灶很难治疗，但幸好这一类肿瘤生长的较为缓慢。

通常，小病灶治疗起来更容易成功且并发症更少。血管瘤漏或出血会引起视力的严重损坏或视网膜脱落，所以尽早仔细的治疗是关键。

#### VHL 病在脑和脊髓的表现

脑和脊髓的血管瘤称为血管母细胞瘤。脊髓中的囊性病变称为 syrx。血管母细胞瘤通常出现症状或生长迅速后才被发现而治疗。规律的检查能发现神经系统病变的早期迹象，并需要继续 CT 和 MRI 检查。早期症状包括背痛、头痛、麻木、眩晕和四肢痛或无力。

设想以下，这样的肿瘤生长在神经系统，肿瘤本身并不造成太大的



图 4 眼科医生正在用间接目镜检查眼球赤道。



危害，但肿瘤压迫周围神经组织就会引起严重的症状。而且，手术也可能造成对神经系统不同程度的损伤，所以，应当在症状恶化前尽早手术。

一些新的治疗方法在尝试中。有时，微创外科手术可用于早期手术，以阻止肿瘤进一步生长并且避免囊肿形成。不同的是，对于眼睛中的肿瘤，应使其保持较小的体积而不影响视力为宜。**Stereotactic** 放射治疗，亦称伽尔玛刀，是一种无需开刀的手术，治疗中医生将放射线的能量柱聚焦到体内特定的微小区域。一些医院将该技术用于治疗 **VHL** 病的脑肿瘤。但治疗方法应当因人而异，由熟悉 **VHL** 病的神经科医生制定。（见下一部分，关于伽尔玛刀）

并非所有治疗都总是适用的，而且无论是否患 **VHL** 病，血管母细胞瘤都是罕见病，医生们的经验都是相对不足的。所以，你应当与医生共同探讨，制定多种备选治疗方案，才有可能选择最好的方案。

## 关于 **Stereotactic** 放射治疗

**Stereotactic** 放射治疗（**SRS**）是一种类似于激光治疗的无创外科技术。这项技术尤其适用于治疗脑部肿瘤，但对其他肿瘤的治疗仍处于试验阶段。**SRS** 最适用于直径小于 2cm、周围没有形成囊且没有引起症状的肿瘤。至少 2 年时间可见其疗效，肿瘤在缩小前会先增大。由于，**SRS** 对体积小的肿瘤疗效显著，所以一些肿瘤确实不再生长。多数医生倾向于在肿瘤刚刚引起症状但还未形成囊性之前手术。下面是一些需要注意的问题和请你回答的问题。

1 我们强烈建议您选择既精通传统显微神经外科有擅长 **Stereotactic** 放射治疗的医生就诊，在很多情况下，传统手术更安全，而且对切除的肿瘤可以在镜下分析其组织形态，从而有助于判断预后。但传统手术有其缺点和风险，所以，应当咨询您的医生哪种方法更适合您的病情。

2 肿瘤的大小 应用 **SRS** 治疗的肿瘤直径最好在 2cm 以下。曾经有学者描述 **SRS** 治疗就如同用放大镜聚焦太阳光来烧出一个洞；如果想烧出小些的洞，所需要的能量就少；如果想烧出大些的洞，光束就难以聚集，需要更多能量才行。对于肿瘤来说，吸收更多的能量意味着治疗后肿胀的更严重。

3 肿瘤的位置 治疗后，肿瘤及其周围组织会发生水肿，这意味着肿瘤缩小前会先变大，您的症状也会随之加重。肿瘤的位置在哪里？何时出现的肿胀，会出现什么症状？医生提出了什么建议消除肿胀？在尽量减少水肿的过程中，您是如何与医生配合的。这样的肿胀可能会持续

数月，您的医生预计肿胀消退需要多少个月？

4 对肿瘤边界组织的危害 放疗会对肿瘤边界的正常组织造成损害。该边界是什么组织？这样的损害会造成什么样的后果？如果肿瘤旁是液体，那么就不存在所谓的边界；但如果肿瘤旁是实体组织，其损害会导致严重的后果。

5 您的医生决定治疗几个肿瘤？您治疗所用的总照射量是多少？如果，有多个肿瘤，医生是否决定一次治疗全部肿瘤？多个肿瘤在治疗后同时肿胀是否会造成更加危险的后果？一次性治疗是否效果更好？设计好治疗步骤是控制术后水肿的关键。

6 您的医生如何治疗术后肿胀？你过去接受过这种治疗吗？在治疗前，您的医生是否先测试一下您对该治疗的敏感程度，以避免副作用出现？在 Stereotactic 放射治疗中，我们遇到的最糟糕的情况就是对消肿治疗后的副作用。

7 您选择的医生在治疗血管母细胞瘤方面有何经验？血管母细胞瘤对放疗的敏感程度各不相同。

### **VHL 病患者的听力变化**

我们建议您的筛查包括听力检查，记下最初测量的基础听力，以便复查与之对照。如果您感到听力有变化，或者有耳部不适，应当就诊神经科医生。内耳道的 MRI 和 CT 检查可以发现内淋巴囊肿瘤（ELST），约有 15% 的 VHL 病人患该病。ELST 出现在内淋巴囊或耳后颞骨部位。内淋巴管起始于内耳，经过岩骨背面，终止于内淋巴囊（见图 5）。这一细微构造中充满了液体（内淋巴），调节人体的平衡。美尼尔症就是由这一结构异常引起的，该病常与 ELST 混淆。

据以往病历描述，病人听力可以有细微变化，也可以有明显的听力丧失。其他症状还有眩晕、耳胀感或颊部感觉减退。听力可能在 3—6 个月或更长时间内丧失，也可能突然丧失。

听力一旦丧失便很难恢复。所以，对于听力的症状也应当及时发现、治疗以保护听力。一旦，MRI 上见到 ELST，应考虑手术治疗。仔细手术切除 ELST 能够防止听力和平衡感的进一步损坏。

### **VHL 与生殖健康**

在一些 VHL 病家族中，有 50% 的男性患者有睾丸囊腺瘤；女性患者可能患子宫阔韧带或输卵管的囊腺瘤。上述疾病多数只有腹痛病史。



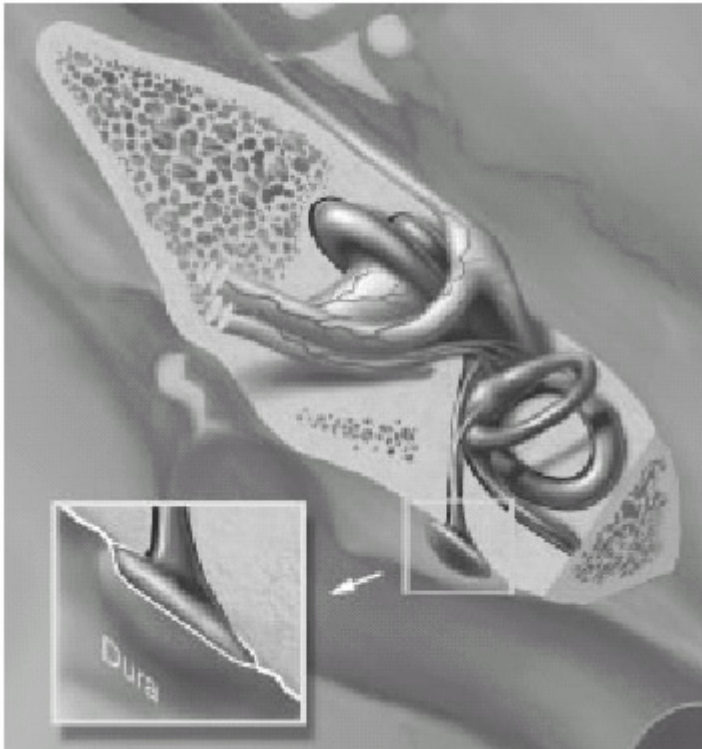


图 5 内耳，内淋巴囊示意图（ELS）

内淋巴管从内耳经过岩骨后面到达硬脑膜下与脑交界处的内淋巴囊。图中放大部分可见，内淋巴囊紧邻硬脑膜，硬脑膜是覆盖脑的纤维膜。骨质结构是岩骨。液体积聚可能解释内淋巴囊肿瘤患者出现美尼尔样症状（听力下降、耳鸣、眩晕）的成因。积液可能由于内淋巴囊种的淋巴液回吸收受阻、对出血的炎症反应及肿瘤产生过多液体造成。产生过多液体也是其他VHL病肿瘤的特点。

## 关于男性患者

附睾是位于睾丸后面的迂曲管道，连接输精管，精子从睾丸通过附睾、输精管到达前列腺。附睾长度与睾丸相同，在睾丸后方形成偏向一侧的C形。在这个复杂的管道系统中，精子聚集储存。这有点像空调背后的排水管，水在那里聚集（见图6）。射精时，储存在附睾里的精子经过输精管进入前列腺，与精囊分泌的前列腺液混合成精液，进入尿道。

有1/4的男性患附睾囊肿，对这样的囊肿不必太在意。但VHL病中的附睾囊肿却应当引起警惕。囊腺瘤是含有一个或多个囊的良性肿瘤，比单纯的囊肿密度高。附睾的乳头状囊腺瘤很少见，可能出现在单侧或双侧睾丸；一旦出现在双侧睾丸，很可能意味着患者患VHL病。乳头状囊腺瘤的大小从1cm到5cm不等，病人会摸到睾丸有个小肿物，但一般不会感到疼痛，肿物也不会长大。

这些肿瘤在病人十几岁时就可能出现，多数出现在四十岁前。如患者感到不适，可以切除肿瘤；但就像囊肿切除术一样，术后有患侧排精障碍的危险。

这些肿瘤不会影响性功能，但在个别情况下，囊腺瘤可能会阻碍精子排除。如果囊腺瘤引起疼痛，很可能发生了感染或破裂，应当及时就诊。

最好的复查方法是每月做睾丸自检（TSE），已预防肿瘤。睾丸肿瘤与 VHL 病无关，但在普通人群中存在发病的危险。通过睾丸自检，你能了解附睾囊腺瘤的大小和形状，而且还能发现睾丸有无异常肿块。

睾丸自检的注意事项如下：

- 1 洗完热水澡后阴囊是松弛的，这时检查睾丸最清楚。
- 2 熟悉自己睾丸的大小、形状和重量。
- 3 摸清附睾的位置，附睾的形状像绳子，位于睾丸后面。正常的附睾摸起来不是肿块，但囊腺瘤可能出现在附睾。所以，应当记下附睾的大小和形状，作记录，以便今后比较。
- 4 注意在睾丸皮下或侧面皮下出现的小肿块，摸起来像生米粒。
- 5 如果发现水肿，应及时就诊。



图 6 左图为睾丸、附睾纵切面图；右图为睾丸、附睾的管道系统。

### 关于女性患者

发生于女性生殖系统的囊腺瘤称为可能源于中肾管的附件乳头状囊腺瘤（APMO）。乳头状囊腺瘤很少发生于阔韧带。阔韧带是覆盖于子宫、输卵管和卵巢的双侧组织（见图 7）。在胚胎时期，这些器官与男性的附睾有相同的组织来源。

在普通人中，这一区域的囊肿很常见。但如果输卵管和阔韧带出现“不同寻常”的囊肿，就应当想到囊腺瘤的可能。医生应仔细鉴别诊断，以免对良性肿瘤做过度治疗。

如果您发现自己患有阔韧带或输卵管肿瘤，请将信息提供给 VHL 家族联盟研究数据库。就目前对 VHL 病相关肿瘤的认识，一些病理学医生也把 APMO 称为“低度恶性倾向的乳头状肿瘤”。

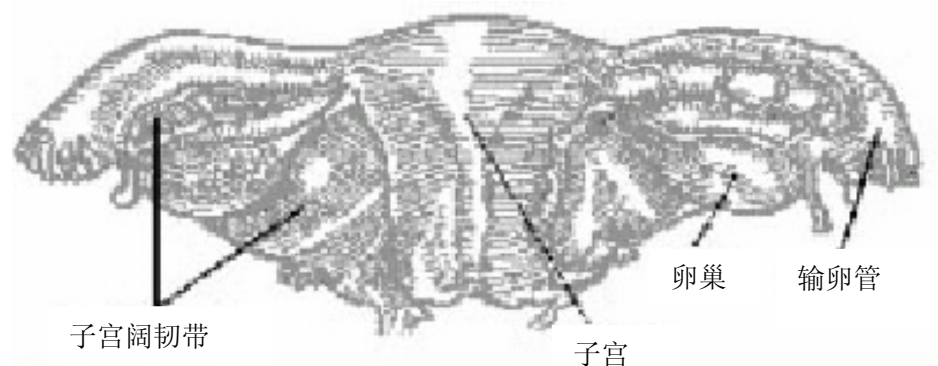


图 7 子宫阔韧带。阔韧带是覆盖女性内生殖器官顶部的宽阔组织，就像帐篷一样双层覆盖、延续至输卵管和卵巢，并借此与子宫连为一体。VHL 病的囊腺瘤可能出现在附件，并非阔韧带的一部分。这些肿瘤称为可疑中肾管来源的附件乳头状囊腺瘤（APMO）。

## VHL 病与妊娠

如果 VHL 病患者准备妊娠，应当格外注意。研究表明妊娠既不会加速 VHL 病相关的肿瘤生长也不会使其停止生长。妊娠时身体的各种变化可能会掩盖其他病情。所以你应当首先了解妊娠时身体都出现哪些变化。

- 你的血容量会加倍。如果你患有神经系统或视网膜母细胞瘤，可能在妊娠某一阶段肿瘤的血流会增加。一些女性患者感到妊娠时症状加重，分娩后症状有所减轻。在一些病历中，由于肿瘤增大，本来轻微的症状变的十分严重。

- 胎儿的重量会增加脊柱所承受的压力。如果脊髓长有肿瘤，增加的压力可能导致症状加重。

- 血容量增加造成肾血流量增加，所以应确保肾功能足以承受胎儿带来的额外负荷。

- 妊娠和分娩可能诱发嗜铬细胞瘤。（见下一部分，肾上腺的 VHL 病）应当反复检查，以排除该病。

- 如果你准备妊娠或已经妊娠，你应当做全面检查。查出任何你可能患的肿瘤。与你的医生交流，分析在妊娠过程中这些肿瘤可能出现的各种情况。因为妊娠时做放射性检查可能损害胎儿，所以建议在妊娠前完成这类检查。很可能在妊娠过程中，肿瘤并不生长；但如果肿瘤生长，你需要了解下列情况：

- 你应观察自己的那些症状。

- 肿瘤会给你的健康带来哪些严重影响。

-肿瘤怎样影响胎儿。

特别注意全面检查是否患有嗜铬细胞瘤。在妊娠前检查嗜铬细胞瘤非常重要。与你的丈夫充分讨论可能要冒的风险。也许你愿意冒这些风险，但你的丈夫是否也同意冒风险呢？在妊娠之前讨论这些问题是明智之举，这能避免因盲目冒险使你们今后生活在矛盾之中。

如果你已经妊娠，应告诉产科医生并让他与你的其他医生取得联系。观察症状并汇报给医生。由于脑和脊髓肿瘤也会引起呕吐和头痛，所以你应比普通孕妇更注意这些症状。不要忽视这些症状，特别是当它们特别严重或持续不轻时。轻微的晨起恶心是正常的；妊娠过程中呕吐程度不同，应当由医生对此找到合理的解释。

在分娩后 2-3 个月，应当再做一次全面检查以评价身体的健康状况。

### **VHL 病在肾上腺的表现**

肾上腺大小约 3x2x2cm，位于肾上方（见图 8）。VHL 可能与一种成为嗜铬细胞瘤的肿瘤有关。这些肿瘤在一些家族中的出现频率高于其他家族。在一些有肾上腺患病倾向的家族中，嗜铬细胞瘤相当常见。在 VHL 病人中，只有 3% 所患嗜铬细胞瘤为恶性。如果早期发现，该病不难治疗；但如果不进行治疗，会对心血管系统造成损害因此有致命后果，而且增加了手术、分娩等应激状态下血压骤增的危险。

嗜铬细胞瘤产生称为“应激激素”的肾上腺素和去甲肾上腺素，这些激素使你在紧急情况下获得速度和力量。嗜铬细胞瘤能分泌过多应激激素，引起的主要症状是血压不同程度的升高，增加了心血管系统的负荷。患者会感觉头痛、心悸、焦虑、恐惧和濒死感。

最近的研究表明 VHL 病人肾上腺肿瘤发生率是过去认为的 4 倍，而且多数嗜铬细胞瘤并不能通过化验血尿一类传统方法发现。建议所有 VHL 病患者做嗜铬细胞瘤筛查。通常先化验血和尿，如果需要其他检查或传统检查方法结果阴性但病人有症状，则需要影像学检查或 PET 检查。在手术、妊娠和分娩前一定做嗜铬细胞瘤的相关检查，这一点非常重要。如果患有嗜铬细胞瘤，可以在手术前 7 天开始用药物阻断应激激素的作用。

血和尿化验的准确性很大程度上取决于你在化验前所做的准备。即使没有要求，在化验前 4 小时，你也应当戒烟、酒和咖啡因。如果你正在服用抗抑郁药，应告诉医生。无论你在哪所医院就医，都应当遵照医院的要求进行准备。（见第 5 部分，嗜铬细胞瘤检查的准备）

如果化验结果提示嗜铬细胞瘤，但 CT 或 MRI 没有发现肿瘤，可以做 MIBG 或 PET 扫描检查。即使肿瘤不在肾上腺，这些检查也能帮助定位。有时我们把肾上腺之外的嗜铬细胞瘤称为 paragangliomas。它们可能出现在交感神经系统的任何部位。

如果需要进行手术治疗，目前的标准术式是肾上腺部分切除术。研究表明，即使手术只保留很少的肾上腺皮质，也能使术后的治疗和恢复容易许多。即使你的另一个肾上腺是正常的，以后它也有发生肿瘤的可能，所以你的目标是保证每个肾上腺都有一部分能正常工作。

近年来腹腔镜技术用于治疗嗜铬细胞瘤。目前多数病历可以采用腹腔镜下肾上腺部分切除术。该技术优点在于，减少感染机会，加快术后恢复。可以建议你的医生参阅第 8 部分的参考文献。

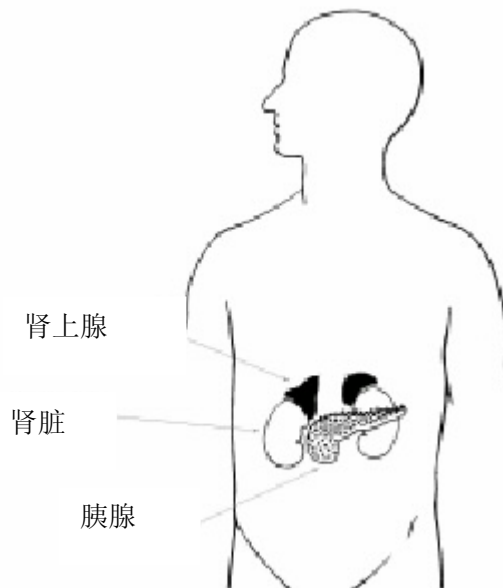


图 8 肾上腺、肾、胰腺的相对位置关系。

### VHL 病在肾脏的表现

肾脏长约 12cm 或与你的拳头大小相当（见图 8）。VHL 病在肾脏可以表现为囊肿或肿瘤。在正常人中，偶发肾囊肿并不少见。VHL 病的肾囊肿通常是多发的，但无论是单发还是多发囊肿不会造成严重问题。VHL 病的肾脏肿瘤也可能是肾细胞癌。

肾肿瘤通常不引起特殊症状，所以应当在出现症状前尽早开始肾脏检查。当肾脏有肿瘤生长时，肾功能是正常的，不伴有症状，尿常规检查正常。



当肾脏肿瘤体积很大或它的形状发生改变或其生长速度明显加快时，你的医生会建议手术治疗。并非所有肾肿瘤需要立即手术切除。根据肿瘤的密度、体积、形态及位置，医生会决定进行再一次检查还是手术切除。VHL 病人的肾癌一旦出现，就同普通人群的肾癌。但二者最大的区别是 VHL 病人的肾癌比散发肾癌更容易发现。这使我们有机会尽早治疗，尽量保留肾功能，以改善肾癌的预后。

对于肾癌手术的时机有很多观点，但对于 VHL 病的肾癌手术时机却有广泛的一致意见。VHL 病人的肾癌通常在几十年间多处发生，很明显不可能对每处肾癌都进行一次手术。我们的目的是尽可能保存肾功能、减少手术次数、在肿瘤转移前切除。这里最困难的问题就是选择合适的手术时机。

我们检测肿瘤的进展，在发生播散前采取治疗措施。这就象你采一朵小花，如果花的种子没有成熟，种子就不会播散；同样肿瘤细胞成熟之前也不会发生播散。

这一时间点正是我们要找的治疗肾癌的时机。癌症的研究人员已将转移前的癌细胞分成若干阶段。如果通过血或尿的化验就能发现肿瘤细胞进展，是最理想的办法；但目前还没有找到这样的方法。但研究还是表明，肿瘤体积增大是进展的表现；虽然这种测量很粗糙，但很可信。

对于这些病历，活检是不必要的，因为一旦诊为 VHL 病，就很清楚肾癌的结构。在非常小的肿瘤中，也会有癌细胞。问题是：这些细胞有何进展。囊肿通常不考虑手术。囊肿壁上会有肿瘤种植。

1994 年召开的德国会议达成共识，最大的肿瘤超过 3cm 才建议手术。这一建议为后来的很多研究支持。至今，文献报道只有 3 例小于 4cm 的肾癌发生转移，而且这 3 例都大于 3cm。

检查你的肾脏时，医生评价你是否患肾的囊性或实性肿瘤。需做的检查如 B 超、CT 和 MRI。医生从检查中得到肿瘤密度，位置和生长速度。

你应当和医生一样了解细节，而且应当参与制定时间和治疗方式。囊肿与实体肿瘤的鉴别依赖于影像学专家的判断。

决定手术时间和手术范围需要所有医生讨论，很多因素在决策中起到作用，如肿瘤位置，又如病人意愿。

在不得不切除孤立肾脏的情况下，VHL 病人是合适的肾移植候选者（见 Goldfarb,1997）。VHL 病的肾癌起源于肿瘤细胞自身，而供肾者的基因结构是正常的，所以没有再发生 VHL 病的肾癌的危险。

## VHL 病在胰腺的表现

胰腺位于上腹部背侧，紧邻胃和小肠后方（见图 8）。胰腺包括两种腺体，一种分泌胰液，有消化功能，通过胰管流处与肝脏产生的胆汁汇合，流入上消化道。另一种是由胰岛细胞分泌的胰岛素，控制血糖。

在 VHL 病的各种表现中，胰腺病变最不易引起症状。一些家族报道了可能由胰腺囊肿引起的症状。

目前发现胰腺中可以出现三中病变：

囊肿

浆液性微囊腺瘤

胰岛细胞瘤

胰腺囊肿在很多 VHL 病人中出现，不同家族的发生率很悬殊，从 0% 到 93%。许多囊肿，即使体积较大，也不引起症状，所以无须治疗。有些囊肿压迫胃造成不适，囊液引流后可缓解症状。

胰腺肿瘤中以良性的浆液性微囊腺瘤最常见。只有当肿瘤造成胰液梗阻时才需要切除。

医生会建议进行其他激素功能检查。不同体积、类型和部位的胰腺肿瘤会引起功能和结构异常。肿瘤胰岛素的输送会引起消化不良和糖尿病。内分泌医生可以帮助检查这些问题。

在个别情况下，多发小囊肿严重影响胰腺功能，导致脂肪泻和腹泻。应用胰酶后可缓解症状。胰岛素依赖性糖尿病在少数病历中出现。肿瘤阻塞胆管，会造成黄疸、疼痛、感染。黄疸时皮肤和尿液发黄，大便灰白。疼痛应引起注意，需求医生帮助，因为胰腺炎是重症。

最另人担忧的胰腺肿物是实性肿物而不是囊肿。实性肿物来源于胰岛细胞，可能造成胆道梗阻，甚至发生转移。决定手术时机的重要依据是肿瘤位置。生长迅速、位于胰头与重要器官比邻的小肿瘤需要早期手术切除；而位于胰尾的较大肿瘤可以继续观察。肿瘤位置不同，手术方式也不同。在胰腺神经内分泌瘤方面有专长的外科医生能为你提供重要的帮助。

一般情况下，应切除胰体尾部大于 3cm 的肿瘤和胰头部大于 2cm 的胰腺神经内分泌瘤。手术可以在腹腔镜下进行。



图 9 蒲公英好比肿瘤，肿瘤细胞成熟到一定程度才会播散、种植、转移。我们无需拔除所有绿色的蒲公英，但一定要彻底拔出已变为黄色的蒲公英。为了治疗 VHL 病，医生们必须在切除肿瘤和保留器官之间作出合理的选择。



## 第三部分

### 诊断，治疗和研究

#### 诊断与治疗

你的医生会给你最好的检查建议以作出诊断，根据检查结果制定最合理的治疗方案。现在有很多有效的治疗方法，而且不断出现新的方法。除了体检，筛查还包括 MRI、CT、超声和血管造影。这些检查的目的是为诊断提供血管和软组织影像依据，检查中应用造影剂可以使血管影像更清晰。不同技术可以显示组织密度，根据密度医生可以判断该位置是正常组织、囊肿或肿瘤。

PET 扫描可以确定某些肿瘤生长的活跃程度。

治疗包括外科手术切除肿瘤。手术治疗有一定风险，但不治疗同样有风险，所以手术只是相对好的选择。医学的发展使外科治疗的创伤越来越小。你应当与医生讨论相对风险。

麻醉师在术前谈话时谈到的一条条手术风险可能听起来有点吓人。这时你可以问你的医生“如果那些情况真的发生，你们能做些什么？”，这样对你会有帮助。要知道医生们所谈到的情况风险度加起来也不到 4%，但不手术的风险度则为 50%；知道这些情况，有助于你真正了解手术的风险。我们每个人都应当与自己的医生讨论手术的利与弊。

#### VHL 病与遗传学研究

DNA 是生命和遗传的生化基础。一个人的所有特征都以编码的形式写在 DNA 里。DNA 聚集成为显微镜下可以看到的结构称为染色体。人类共有 46 条染色体，23 条来自父亲，23 条来自母亲。其中 22 对常染色体，编号为 1 号到 22 号；还有 1 对性染色体，女性为 XX，男性为 XY。每条染色体上都包含着制造蛋白所需的特定信息。每个基因都有一对拷贝，其中一个来自母亲，另一个来自父亲。VHL 病是由一种显性基因造成的，所以一个 VHL 基因拷贝出问题就使人患上 VHL 病。男性和女性都可能患 VHL 病，患者的每个孩子都有 50% 的几率遗传该错误基因拷贝。

VHL 基因位于 3 号染色体断臂的 3p25-p26（见图 10）。1993 年科学家确定了该基因的准确结构。该基因结构的异常变化导致了 VHL 病。



图 10 VHL 基因的位置。VHL 基因位于 3p25-p26，3 号染色体短臂近顶端处。

VHL 基因编码的蛋白在转录过程中起到及其重要的作用，转录是指 DNA 转化为 RNA 这种结构更简单的分子的过程，RNA 可以继续制造蛋白。

正常的 VHL 基因是“抑制肿瘤的基因”，作用是抑制肿瘤形成。如果有肿瘤形成，需要 VHL 的两个拷贝（一个来自父亲，一个来自母亲）都失去活性。如果一个人没有遗传异常的 VHL 基因，只有他的两个正常基因都发生变化抑制 VHL 蛋白的活性，才会出现肿瘤。这一过程需要一段时间多种破坏“打击”VHL 基因。这可以解释为什么散发 VHL 病的肿瘤通常只出现在一个器官，而且平均发病年龄是 62 岁。美国癌症协会研究表明，85% 的散发肾癌患者有 VHL 基因的突变或失活。这说明 VHL 基因和蛋白对每个人都很重要。

如果一个人遗传了异常的 VHL 基因，该基因从患者出生起就不能正常工作，那么只需要使另一个基因失活就会发生肿瘤。所以患者很年轻时就能出现肿瘤，而且可发生在多个器官。如果不作预防，肾癌出现症状的平均年龄时 42 岁。

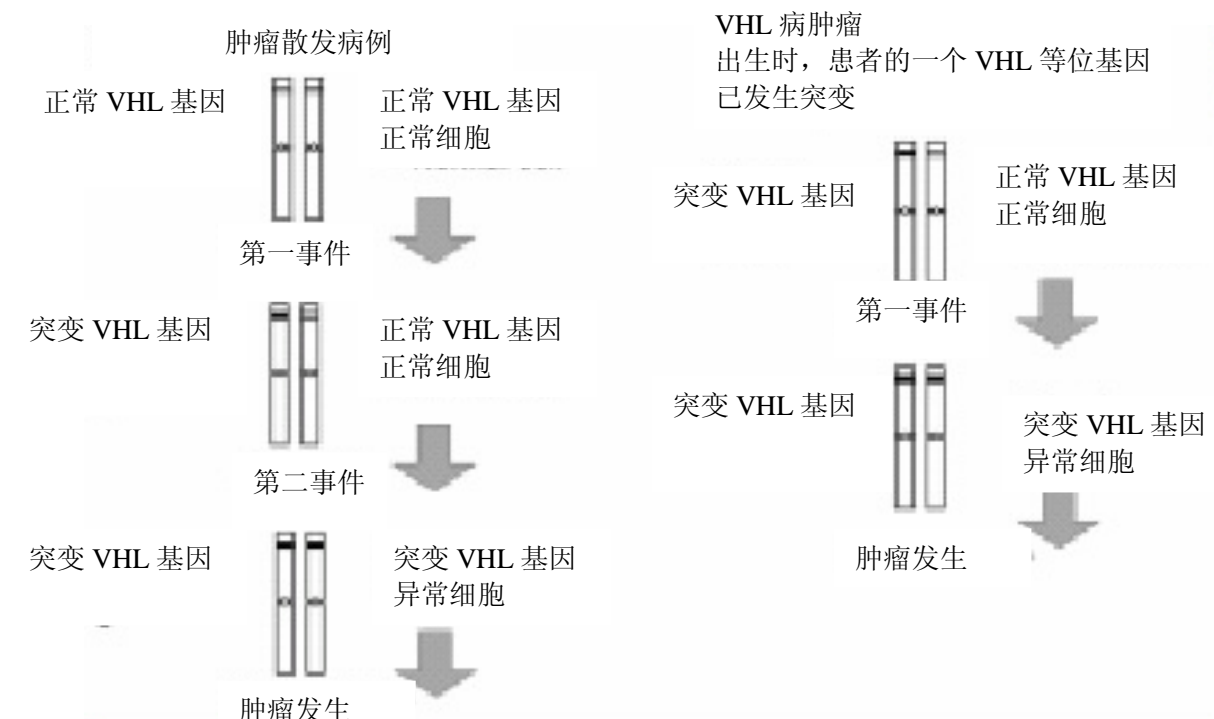


图 11 VHL 相关肿瘤的发病机制。VHL 基因是一种抑癌基因，如果两个等位基因都发生突变或失活，就会发生肿瘤。VHL 病患者的一个 VHL 等位基因已突变，只要另一个等位基因也发生突变，就会患肿瘤。

多数病患者都可以检测到 VHL 基因的突变。在同一家族中，基因的突变是相同的，而不同家族基因突变通常是不同的。目前文献已报道 500 余种突变。某些种类的突变与嗜铬细胞瘤有显著相关性。学者正在研究特定的突变与 VHL 不同表现间的关系。

多数 VHL 基因的突变发生在很久以前，最初的突变在家族中已传递了很多代。德国和宾夕法尼亚的黑森林家族，其 VHL 基因可以追述到 17 世纪。约有 20% 的人在家族中首先出现 VHL 突变，而他们的父母都没有 VHL 病，所以他们是新发病例。这些“新的突变”是来源于父亲的精子或来源于母亲的卵子发生基因突变，或在胚胎分裂初期发生基因突变。这些突变可以遗传给子女。目前没有对新发 VHL 突变的可靠统计，估计 20% 的病人属新发突变，而且随着 VHL 病例的增多，新发 VHL 突变也会越来越多。

## 治疗进展

现在可以通过对大多数家族进行 DNA 检测判断有没有患病的危险。如果你没有 VHL 基因突变，你就不会把突变遗传给后代，以后也不必定期复查。DNA 检测的费用也越来越低。（见第六部分，DNA 检测）

如果发现携带突变的 VHL 基因，治愈该病或者找到更好的治疗方法的希望越来越大。2005 年我们在 VHL 病的诊断和治疗方面已取得很大进展。我们和科学家、药物公司一起致力于研制抑制肿瘤生长的药物。

如果能将 VHL 肿瘤控制在较小体积或使其缩小，我们就能尽可能减少手术治疗。我们对付疾病最好的武器是早期发现和合理治疗。

目前还没有药物可以治愈前列腺癌和乳腺癌，但这两种肿瘤患者的生存率却有很大提高，原因是我们已经能做到早期发现并选择更好的治疗方式。VHL 病的情况也是如此。

近来的研究表明 VHL 基因在传递细胞需氧信号中起到重要作用。如果缺乏 VHL 蛋白，即使不缺氧，细胞也会认为处在缺氧的环境中。于是细胞向身体传递出需氧信号，身体就会在细胞周围建立更多血管，这样更多血液会带来更多氧。所以 VHL 肿瘤就是正常的自我保护机制出了差错。了解了 VHL 蛋白的正常功能，我们就有机会研制出替代其作用的药物抑制肿瘤生长。

在细胞中 VHL 蛋白与其他蛋白结合形式其功能（见图 12，13）。如果 VHL 基因发生突变，那么 VHL 蛋白就不能和其他蛋白结合。我们正在研究基因型（基因所发生的突变）与表型（症状等疾病的表现）间的关系。研究人员已将 VHL 病分为 4 类，可用于预测一些家族出现某种

VHL 病表现的相对风险。但分类不是绝对的，我们仍然建议对 VHL 病可能出现的所有表现进行筛查。

图12 VHL复合物。VHL蛋白与ElonginB、C及CUL2结合形成复合物，该复合物能与细胞内的其他蛋白结合使这些蛋白失活，像机器的开关的“关”一样，阻止反应继续进行。通过这一途径，VHL蛋白调控着细胞内其他17种蛋白的水平。当这个开关失灵时，某些化合物会过量合成，细胞生长、增殖会失去控制，导致肿瘤或其他异常。VHL蛋白的 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚基是与其他蛋白结合的基本结构。VHL基因突变，正是这两个亚基之一发生异常，导致VHL蛋白不能与其他蛋白正常结合。

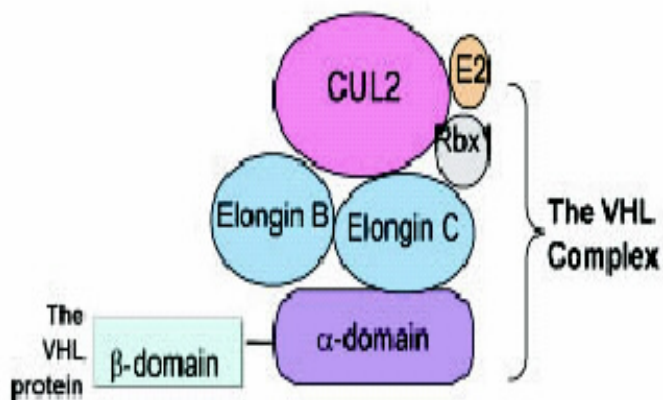
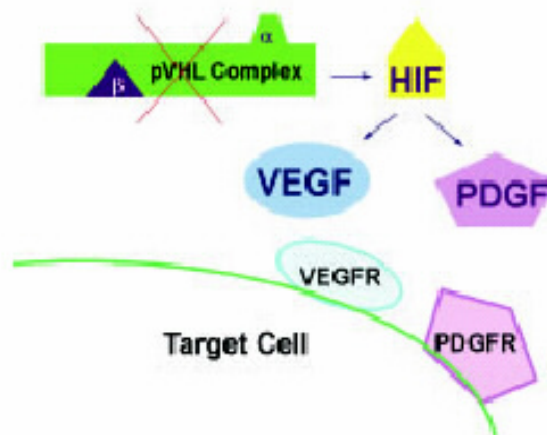


图13 细胞内通路。如果VHL蛋白复合物功能异常，缺氧诱导因子水平上升，导致血管内皮生长因子（VEGF）及血小板获得生长因子（PDGF）过度合成。这些因子向靶细胞发出信号促进细胞生长及增殖。信号由相应的受体接收（如本图所示VEGF受体及PDGF受体）。药物可能阻断信号的传导、蛋白的运输或阻断受体。



为了更深入了解 VHL 蛋白的功能，研究人员仍然有大量的实验室工作要做。也许有一天能合成 VHL 蛋白的替代物。目前处于实验阶段的基因治疗和干细胞治疗未来可能在基因水平上纠正 VHL 突变。

您和您的家人可以将您的血样或肿瘤组织送到当地的研究机构，您

的贡献能推动 VHL 研究进展。

举个例子，目前很多工作是寻找肿瘤的生物标记。如果在血液或尿液中找到这种标记，就能提示肿瘤生长的活跃程度，而可避免进行其他昂贵的检查。要找到这些标记，就需要大量 VHL 病患者的血样和尿样。所以，您可以给我们很大帮助。

如果您计划手术治疗，请与 VHL 组织库联系，申请捐献手术切除的肿瘤组织。组织库会与您的手术医生联系收集组织。应注意的是，24 小时之内未保存的组织就不能用于研究。（见第十部分，组织库，捐献者申请表。）

如果参加临床试验，请仔细阅读试验药物是否适用于你的病情，你应当首先考虑的是参加药物试验是否对你现在和今后的健康有益。

VHL 基因研究的最新消息可以在 VHL 家庭论坛找到。

VHL 家庭联盟通过建立研究数据库、VHL 组织库、癌症研究 VHL 基金、VHLFA 研究资助计划，鼓励 VHL 研究。（见封皮内的会员信息）请您对这些项目给予支持。

图 14 VHL 病家族的基因型与表型分类	
	临床特点
1 型	视网膜血管母细胞瘤 中枢神经系统血管母细胞瘤 肾细胞癌 胰腺肿瘤和囊肿
2A 型	嗜铬细胞瘤 视网膜血管母细胞瘤 中枢神经系统血管母细胞瘤
2B 型	嗜铬细胞瘤 视网膜血管母细胞瘤 中枢神经系统血管母细胞瘤 肾细胞癌 胰腺肿瘤和囊肿
2C 型	嗜铬细胞瘤



## 第四部分

### VHL 病患者生活指南



目前还没有能治愈 VHL 病的特效药。对于患者来说，VHL 病是一生的挑战。VHL 病虽然不像糖尿病那样需要你每天检测血糖或调整饮食，但你应当定期复查，坚定战胜疾病的信心，坚强地面对人生。

保持身体一般状况良好很重要。如果你确信你的身体很好，那么你可以轻松地面对 VHL 病带来的挑战。注意合理饮食，锻炼身体，不要吸烟，小心驾驶，不要靠酒精或毒品逃避现实。少吃红色肉类，多吃蔬菜（见图 15）。注意一些防癌知识，增强抵抗力，以抵御那些使基因失活的致癌因素。这方面的研究刚刚起步。

吸烟是很多疾病的危险因素。对散发性肾癌的研究告诉我们，吸烟的人，特别是男性，更易患肾癌，且肿瘤发展速度更快。如果需要手术治疗，吸烟的病人更容易出现术后并发症。

目前尚无证据表明 VHL 病人应限制体育活动。某些脑、脊髓或眼部肿瘤会因为过量运动而病情恶化，比如推起 200 磅的杠铃使你青筋暴露，心跳加速，以至于超过了你能承受的最大符合；又如分娩过程中最艰难的部分也会使你的体力透支。所以，你需要询问你的医生，你能耐受的最大运动量。中等强度的体育锻炼对每个人都有好处。

一些 VHL 病家族尝试着防癌饮食、避免食用生长激素（一些国家喂养牛、鸡时加用生长激素）。科学家正在研究某些蔬菜有抑制新生血管的作用。绿茶能够增强免疫力。三羟基异黄酮（一种从大豆中提炼出的异黄酮）有减缓眼部肿瘤血管生长的作用。

如果你对防癌饮食有兴趣，可以从 VHL 家族联盟获取信息或有关防癌知识的网站 [www.vhl.org/nutrition](http://www.vhl.org/nutrition)。请你向就诊的医院咨询防癌的饮食建议。（见图 16）

越来越多的证据表明炎症刺激时间过长对癌症、Alzheimer 病、心脏病等起一定作用。Dr.Well 建议多食用富含  $\Omega-3$  脂肪酸食物（如核桃、亚麻子）。新鲜橄榄油好于葵花子油、花生油和红花油。多食用天然抗炎症的调味品（如生姜）。

VHL 是一种慢性疾病，虽然不会天天给你找麻烦，但会时不时出现一些问题引起你的注意。如果和你的医生们合作，定期复查，你一定能更好地控制病情，更积极地处理疾病带来的烦恼。

## 健康饮食金字塔

在美国农业部提出的经典饮食指南金字塔基础上，哈佛大学公共卫生系对其进行修改，提出了健康饮食金字塔，包括了关于营养和防癌的新知识。健康饮食金字塔建立在日常体育锻炼和控制体重的基础之上。原因是，这两点是影响健康状况的关键因素，而且还决定了你的饮食习惯。健康饮食金字塔的其他部分：

全谷物食品（多数）碳水化合物是人体热量的主要来源。碳水化合物最好的来源就是全谷物食品，如麦片，全麦面包和糙米。这些谷物包含外层的糠、中心的米粒和富含热量的淀粉。人体消化全谷物食品的过程不如消化面粉一类经加工的碳水化合物那么快。这避免了血糖和胰岛素水平波动过快。血糖和胰岛素水平控制理想后保持饥饿的节律，预防 2 型糖尿病。



图 15 健康饮食金字塔

**植物油** 也许你会觉得奇怪油出现在健康饮食金字塔的底层，难道油也利于健康吗？虽然这看似与传统观点相反，但确实有证据支持，而且符合人们的饮食习惯。美国人每天有 2/3 以上的热量从油中获得，所以把油放在金字塔的基础部分是有道理的。不过，请特别注意，这里强调的植物油，并非所有种类的油。利于健康的不饱和脂肪酸来源包括橄榄、芸苔、大豆、玉米、葵花、花生和其他植物油。这些种类的油不但能改善胆固醇水平，而且能保护心脏，减少心脏病导致的猝死。

**蔬菜（充足）和水果（2 至 3 次）** 蔬菜和水果的饮食能减少心脏病、中风及各种肿瘤的危险，降血压，预防患小肠憩室、白内障和斑点变性。

鱼，家禽类和蛋类（0—2 次/日） 这些食物是蛋白的重要来源。大量研究证实吃鱼能降低患心脏病的风险。鸡肉和火鸡富含蛋白，低饱和脂肪酸。长久以来蛋类遭人非议，原因是含有太多胆固醇；实际上，蛋类并不像我们想象的那么糟，早餐吃鸡蛋比吃油饼强的多。

坚果和豆类（2 至 3 次/日） 坚果和豆类是蛋白、纤维、维生素和矿物质极好的来源。许多坚果包含有益健康的脂肪。

奶和补钙品（1—2 次/日） 骨骼健壮需要钙、维生素 D 和锻炼身体。乳制品是传统的钙源。但奶和奶酪富含饱和脂肪酸，所以现在有更健康的方式获得钙。三杯牛奶和 13 片烤肉所含的不饱和脂肪酸一样多。如果你喜爱乳制品，应选择无脂肪或低脂肪的制品。如果你不喜欢乳制品，可以口服补钙，经济又方便。

红色肉类和奶油（尽量少吃） 由于它们富含饱和脂肪酸，所以位于金字塔的顶部。如果你每天吃肉，应该每周有几天吃鱼或鸡肉，以改善胆固醇水平。同时也应把奶油换成橄榄油。

白米饭，白面包，土豆，面制食物和甜食（尽量少吃） 这些食物为什么也位于金字塔顶部呢？因为它们能引起血糖的快速升高，造成体重增加，糖尿病，心脏病和其他慢性病。而全谷食品则能保持血糖稳定，其变化不会超过机体承受的能力。

**多种维生素** 每天补充维生素、矿物质，能弥补日常饮食的不足，这种不足即使是很注意饮食的人也不可避免。你不需要吃某个知名品牌的维生素。只要符合相关的各项标准就行。

**饮酒（适量）** 很多研究表明每天少量饮酒可减少心脏病的发生。但饮酒适量非常重要。对男性来说，每天饮酒 1—2 次比较好。而对女性而言，每天至多饮酒一次。

### **带着知识生活**

慢性病给人精神压力。“就当脑瘤是无足轻重的小瘤子”这句话说起来容易，可做起来要难得多。压力是生活中不可缺少的一部分，没有人能逃避压力。我们希望你学会缓解生活中的压力。有许多方式可以缓解压力，如运动、瑜珈、祷告、冥想等，无论你选择哪种，贵在坚持。

应当对缓解压力给予足够的重视。你可以向医生们咨询缓解压力的方法，或者到书店找一些能给你启发的书。想一想，现在许多医生甚至认为缓解压力有利于减轻慢性疾病。VHL 家族联盟推荐了一些关于如何缓解压力的书籍，许多患者读后，感觉确实有效。（见图部分，推荐读物）。



自信的训练可以帮助你减轻焦虑、改善人际关系。慢性病会使本来和谐的婚姻关系变的紧张。这时候，应当大胆地寻求帮助。你并不孤独，这一切都不是你的错。VHL 病不是对你的惩罚，它只是一种疾病。

丈夫、妻子、父母和子女都会感到不同的压力。所有受影响的人都会因疾病及其治疗和疗效产生心理、生理上压力。经历否认、气愤和情感脆弱是正常的事。你会感到更需要帮助，而当你的家人没能意识到的需要时，你会感到很生气。所以一定要和家人诉说你的感受。你不会给他们增加负担，而是让他们理解你。如果你家人能和你一起面对 VHL 病，你们都会感觉压力小多了。

没有患病的家庭成员同样会感到紧张、气愤和自责。例如当健康的孩子看到家人全部注意力都集中在患病的孩子身上，他们会感到生气。又如当健康的孩子感到自己是多余的，他们会自责。无论健康的孩子还是患病的孩子，都会降恐惧隐藏在内心深处或只对父母提起，这可能导致他们的行为异常或在学校的表现出问题。学校通常有帮助孩子的社工或心理医生；有些地区有帮助癌症或慢性病家庭孩子的专门组织。

VHL 病对你是个打击，所以你会有许多不满的反应。感到气愤是正常的，但你一定要尽力克服困难，把疾病带来的负面影响转化为建设性的行动，这样做才能保护你和你的家人。

有医生和朋友们耐心、理解和帮助，你的家人会战胜这些困难、幸福地生活。



图 16 有意识生活的技巧

当我们能够发挥内在潜能面临困难时，我们会发现自己可以将困难带来的压力转化为克服困难的动力，就像水手能够充分利用风力航行一样。你不可能逆风而行；但如果你只知顺风而行，那你也只能任凭风向摆布。如果你懂得怎样利用风力、耐心等待、把握时机，你就能到达目的地。这样，你仍能控制自己的方向……

我们必须承认每人能控制天气。好的水手能学会识别天气并了解它的威力。他们会尽量避开暴风雨，但一旦置身其中，他们懂得何时该落下船帆、抛下船锚、清空船舱，控制一切可能控制的情况……训练面对并处理生活中各种“天气”的能力就是我们所说的有意识生活的技巧。

——John. Kabat-Zinn, Ph.D.

## 家庭支持

与经历相同的人谈一谈也会有帮助。建议你加入家庭支持计划，如

VHL 家庭联盟；你只需打个电话聊几句，或者加入网上支持组织。其他 VHL 病家庭会倾听你的经历并和你分享他们的经历。

### 一些问医生的问题

如果早期发现并选择适当的治疗，VHL 病比许多其他肿瘤预后好。但任何严重的疾病都使人恐惧，很自然我们会考虑检查、治疗、保险及医生的处方。

患者有很多关于 VHL 病的重要问题，他们的医生能作出最好的解答。多数人都想知道他们的病究竟严重到什么程度，怎样治疗，治疗结果会怎样。以下是一些患者常问的问题：

我需要改变自己的正常活动吗？

多长时间进行一次复查？

我应当注意哪些症状？

肿瘤大小意味着什么？

肿瘤的哪些特点需要特别注意？

我们应当小心哪些危险信号？

哪些治疗方法可以选择？

治疗有什么危险及副作用？

这些危险发生的几率有多大？

如果不治疗有什么危险？

有什么创伤较小的治疗可以选择？

可否行腹腔镜下手术？

我是否需要其他医生参与治疗，以确保医生们做了所有与 VHL 有关的检查？

我能做什么以帮助医生更多地了解 VHL 病？

你们在治疗 VHL 病方面是否有足够的经验？

在哪里可以向有经验的专家咨询？

哪位医生主管我的治疗并负责与其他专家联系、协调？

有没有研究项目我可以参与？

有没有适合我参加的临床试验？

## 记事日历

### 以后的检查

[illegible]

## 第五部分

### 建议筛查指南



筛查是指对尚未出现症状的 VHL 病高危人群或者已诊为 VHL 病但尚未出现症状的人群进行检查。没有出现异常的器官也需要筛查。

一般由熟悉患者情况和家族史的医生筛查制定和调整计划。一旦出现 VHL 病的表现，接下来的计划应由医生制定。对已知的病灶可能需要更频繁的检查。

DNA 检查没有发现 VHL 基因突变的人可以不进行进一步检查。如果检出有 VHL 基因突变，但患者年龄在 60 岁以上，没有 VHL 病的表现，其后代也没有 VHL 基因突变，那么应当每 2 年做一次 CT 检查，每 3 年做一次 MRI 检查。

首次出现听力下降、耳鸣和（或）眩晕时，应进行基础听力测试、内耳影像检查。

任何年龄 通知家人，他们和亲属可以与熟悉 VHL 病 DNA 检测的实验室联系。如果该家族的 DNA 标记是已知的，那么家族中 DNA 检测阴性的人可以不继续其他检查。检测还可以用于计算突变基因携带者的发病风险，以便对他们进行定期复查。危险因素并不能断定疾病一定会发生，而是有高度可能性的范围。早期检查和适当治疗是对疾病最好的办法。

怀孕 通知产科医生患者有 VHL 病家族史。如果母亲患 VHL 病，参阅本手册关于妊娠的章节。准妈妈所作的遗传学检查，应包括 VHL 基因检测。产前的检测结果只是母亲的病例资料，而不是产儿的。

出生 通知儿科医生产儿有 VHL 病的家族史。儿科医生会注意观察产儿神经系统的异常表现、眼震、斜视等症状，并根据情况请视网膜疾病专家会诊。常规的新生儿听力测试。

1 岁 每年  
由经验丰富的眼科医生用间接眼科镜做眼/视网膜检查，特别是对于发现 VHL 基因突变的儿童。  
儿科医生检查产儿神经系统的异常表现、眼震、斜视等症

	状及有无血压异常。
2—10 岁	<p>每年</p> <p>由熟悉 VHL 病的儿科医生进行查体和神经系统检查，应特别注意立卧位血压、眼震、斜视，必要时请视网膜疾病专家会诊。</p> <p>由经验丰富的眼科医生用间接眼科镜做眼/视网膜检查。</p> <p>化验 24 小时尿检查是否有儿茶酚氨、肾上腺素升高。</p> <p>从 8 岁起，每年做腹部 B 超。如果生化检查异常，需做腹部 MRI 和 MIBG 扫描。</p>
	<p>每 2—3 年</p> <p>由耳科医生进行全面听力测试。如果发现听力下降、耳鸣、眩晕，则需要每年进行全面听力测试。</p>
11—19 岁	<p>每 6—12 个月：</p> <p>由经验丰富的眼科医生用间接眼科镜做眼/视网膜检查。</p> <p>每年 1 次：</p> <p>由熟悉 VHL 病的医生进行查体和神经系统检查。（包括男性睾丸检查）</p> <p>查 24 小时尿儿茶酚氨和肾上腺素水平。</p> <p>如果生化检查异常，则做腹部 MRI 或 MIBC 扫描。</p> <p>腹部 B 超（肾、胰腺、肾上腺）。如果 B 超异常，做腹部 MRI 或 CT 检查。</p> <p>如果出现症状，每 1—2 年：</p> <p>脑和脊髓进行 MRI（钆增强）。青春期或妊娠前后每年进行该检查。</p> <p>听力测试。</p>
20 岁	每年
及 20 岁以上	<p>由经验丰富的眼科医生用间接眼科镜做眼/视网膜检查。</p> <p>B 超检查，特别是用于妊娠妇女。</p> <p>至少每两年一次 CT 检查。（肾、胰腺、肾上腺）</p> <p>由熟悉 VHL 病的医生查体。</p> <p>24 小时尿或血儿茶酚氨、肾上腺素检测。</p> <p>如果生化结果异常，则腹部 MRI 或 MIBG 扫描。</p> <p>每 2 年一次：</p> <p>脑和脊髓进行 MRI（钆增强）。</p>

听力测试。

如果听力下降、耳鸣或眩晕，需加做：

内耳道 MRI（检查是否有内淋巴囊瘤）。

### **VHL 病的常见表现**

各个家族、各个患者的起始发病年龄都有所不同。图 18 所示数字包括因出现症状就诊年龄、出现症状前由筛查确诊年龄。随着技术不断提高，诊断越来越早。但早诊断并不意味着立即治疗，而应当密切观察病变的发展，适时治疗。

嗜铬细胞瘤在一些家族中十分常见，而在另一些家族中肾癌更为常见。同一家族的不同成员会因为表达了不同肿瘤类型而表现各异。

脑血管母细胞瘤较少见，肝、脾、肺的血管瘤也较少见。

### **常规治疗建议**

一定要认真评价患者情况后，制定出适合患者的治疗计划。这些情况包括：症状、化验结果、影像学检查、一般状况。以下是常规治疗建议。

**视网膜母细胞瘤：**位于视网膜外周的肿瘤如果较小，可考虑激光治疗；如果较大，可考虑冷动治疗。位于视神经盘的肿瘤，随诊肿瘤变化，对于这个位置肿瘤的可选治疗较少。将来可能出现药物治疗，但尚需临床试验。

**脑和脊髓的血管母细胞瘤：**由脑和脊髓母细胞瘤引起的症状与肿瘤大小、位置及是否有水肿有关。引起症状的病灶比不引起症状的病灶生长速度更快。肿瘤周围囊肿往往比肿瘤本身更易引起症状。一旦病灶切除，囊肿也就被破坏。如果肿瘤没有切除干净，还会形成囊肿。小血管母细胞瘤（小于 3cm）通常不会造成囊肿，可以 stereotactic 放射治疗，但该方法仍需更多随访研究了解远期效果。

**内淋巴囊肿瘤：**凡 MRI 发现肿瘤或出血但仍有听力的患者，均需要手术治疗以防病情恶化。如果听力丧失同时伴有其他神经系统症状，也应手术治疗。但如果患者有内淋巴囊肿瘤的相关症状，而影像学检查未见异常，是否应行手术以防止听力丧失及其他症状，尚需更多的临床研究。

**嗜铬细胞瘤：**药物控制症状后行外科手术治疗。腹腔镜下肾上腺部分切除术的效果更好。是否保留看起来没有活性的嗜铬细胞瘤尚存争议。

肾细胞癌：随着影像学技术的提高，肾肿瘤在发现时往往较小，分期也较早。为了保证患者肾功能足以维持正常生活，只有当肿瘤大小或生长速度提示其可能将发生转移时，才考虑手术切肾。

胰腺神经内分泌肿瘤：仔细分析以鉴别严重的囊腺瘤和胰腺神经内分泌瘤。囊肿和囊腺瘤通常无需治疗。胰腺神经内分泌瘤如果位于胰体尾部大小在 3cm 以上，或位于胰头部大小 2cm 以上，应考虑手术切除。

**图 18 VHL 病发病年龄**

	诊断年龄	最常见的诊断年龄	发生频率
中枢神经系统 视网膜血管母细胞瘤	0—68 岁	12—25 岁	25—60%
内淋巴囊肿瘤	1—50 岁	16—28 岁	11—16%
脑血管母细胞瘤	9—78 岁	18—35 岁	44—72%
脑干血管母细胞瘤	12—46 岁	24—35 岁	10—25%
脊髓血管母细胞瘤	12—66 岁	24—35 岁	13—50%
肾细胞癌或囊肿	16—67 岁	25—50 岁	25—60%
嗜铬细胞瘤	5—70 岁	24—35 岁	10—20%
胰腺肿瘤或囊肿	5—70 岁	24—35 岁	35—70%
附睾囊腺瘤	17—43 岁	14—40 岁	25—60%（男性）
APMO 或阔韧带囊腺瘤	16—46 岁	16—46 岁	10%（女性）

### 嗜铬细胞瘤相关化验前的准备

手术或分娩前做嗜铬细胞瘤有关的检查十分重要。不了解嗜铬细胞瘤的情况而冒然手术，非常危险。如果医生了解到有嗜铬细胞瘤，就会采取预防措施确保患者的安全。

血和尿的化验可以发现嗜铬细胞瘤是否有功能，是否需要进一步检查确定肿瘤位置。如果化验前注意要求饮食并注意尿样的保存，则这些化验的结果是相当可靠的。

为了保证 24 小时尿化验结果的可靠性，患者一定要严格遵照化验的有关要求留取尿样。各个医院的要求不同，可能说明分析方法不同。

如果你所在的医院有具体要求，一定按要求去做；如果没有，可以与医生商议以下的要求是否能保证尿样新鲜且尿中的成分不受饮食影响。尿样应低温保存，并及时送检。

### 抽血化验前的准备

在化验期间，未经医生允许，不要服用任何药物，包括阿司匹林和对乙酰氨基酚。应特别注意的是，服用茶碱类药物、降压药、甲基多巴、利尿药、避孕药及抗抑郁药时，也要有医生指导。

验血前一天晚 10 点起除了饮水外不进任何饮食及药物；化验当前不应吸烟。化验过程通常需要 45 分钟。在抽血前 20—30 分钟，你应当保持安静。你可以读喜欢的书或听好听的音乐使自己放松。你可能需要在化验前静卧 20 分钟。

## **24 小时尿化验的准备**

化验尿儿茶酚氨、肾上腺素、去甲肾上腺素：化验当天不要吸烟、服药，不要吃水果、巧克力和咖啡因。

收集尿液说明：不要在周五或周六留尿，这样可以保证尿样在工作日送到试验室，立即化验。

- 1 早晨起床后排空膀胱，此次尿不留。
- 2 在留尿桶上注明日期和时间。
- 3 将此后 24 小时内的所有尿液保留在该尿桶中，包括第 24 小时的尿样。
- 4 一直低温保存尿样。
- 5 当尿样收集完毕，在桶上注明截止日期及时间。
- 6 尽快将尿样送到试验室。



## 第六部分

### DNA 检测



VHL 病患者的一级或二级亲属都是该病的高位人群。一级亲属指父母、子女、兄弟姊妹。二级亲属指外甥（侄子）、姨（姑姑）、舅舅（叔叔）、（外）祖父母和（外）孙子（女）。确定有无 VHL 突变的唯一办法是做 DNA 检测。

如果 DNA 检测发现突变 VHL 基因，则结果为阳性；如果 DNA 检测显示一对 VHL 基因都没有突变，则结果为阴性。但检测存在一定误差。如果误差小于 1—2%，则检测结果是可靠的；如果误差大于 15%，就需要从新检测。

如果 VHL 病的高位人群 DNA 检测结果为阴性，他们应继续做各种 VHL 病的筛查，确保早期发现。

DNA 检测应从家族中临床确诊为 VHL 病的患者开始。试验室将对其 VHL 基因进行全长检测，以确定突变位置，成功率在 99% 以上。一旦发现突变，相同突变将在家族中传递。于是，可以对没有确诊的其他家族成员进行同样的 DNA 检测，寻找有无相同的突变。所有第一次检测是此后检测的指南。

2000 年前的检测所用方法称为“连锁分析”，现在可以用 DNA 测序或 Southern blot 验证。后两种方法更加可靠。事实证明，连锁分析法有错误发生。

对于在家族中最先诊断为 VHL 病的患者，或与家族并无血缘关系的患病成员，大约需要 4—6 周，做 VHL 基因的完整测序，以确定突变。

开始 DNA 检测时，应聘请遗传学顾问以保证考虑到检测产生的所有影响。遗传学顾问可以在你就诊的医院找到，如果医院有癌症遗传学科，那么该处最适合聘请顾问。如果医院没有上述科室，可以到妇科、内科或儿科，需求帮助。

如果准妈妈要进行遗传学检查，其中应包括 VHL 的检测，特别是家族中有 VHL 病人时。产前检查只说明母亲的健康状况，而不能代表产儿的情况。

以下列出了可进行 VHL 检测的试验室，在 [www.vhl.org](http://www.vhl.org) 可以查到。

Dr. Catherine Stolle  
Molecular Genetics Laboratory  
The Children's Hospital of Philadelphia  
Abramson Research Center 1106F  
34th & Civic Center Boulevard  
Philadelphia, PA 19104 USA  
Phone: +1 215 590-8736  
Fax: +1 215 590-2156  
E-Mail: stolle@email.chop.edu

Dr. J. Claudio Rocha, Oncology  
Ludwig Inst for Cancer Research  
Rua Prof. A. Prudente 109-4 andar  
São Paulo - SP 01509-000 BRAZIL  
W: +55-11-2704922  
Fax: +55-11-270-7001  
E-mail: jcrocha@ludwig.org.br

Dr. Hans-Jochen Decker  
Bioscientia Institut für Laboruntersuchungen  
Konrad Adenauer Str. 17  
55218 Ingelheim GERMANY  
Phone: +49 6132 781133  
Fax: +49 6132 781262  
E-Mail: decker.jochen@bioscientia.de

Dr. Alessandra Murgia  
Department of Pediatrics  
University of Padua  
Padova ITALY  
Phone: +39 49 821-3512  
Fax: +39 49 821-3502  
E-mail: murgia@pediatria.unipd.it

Dr. Sophie Giraud  
Laboratoire de Génétique  
Hôpital Edouard Herriot  
69437 Lyon Cedex 3, FRANCE  
Phone: +33 4 72 11 73 83  
Fax: +33 4 72 11 73 81  
E-mail: sophie.giraud@chu-lyon.fr

# 第七部分

## 医学词汇解释

**肾上腺** 位于肾脏上方的一对腺体。正常情况下，当我们精神紧张或情绪激动时，它们可以分泌肾上腺素。

**肾上腺切除术** 切除肾上腺的外科手术。可以部分切除，亦可全部切除。

**等位基因** 指人某一对基因中的一个。VHL 患者的一对 VHL 基因中，有一个发生了突变，另一个有正常序列。

**血管造影** 通过向血管内注射特殊造影剂，并进行 X 线成像或磁共振成像，形成体内某部分血管的图象。另见荧光血管造影。

**血管瘤** 因血管或淋巴管的异常生长形成的肿瘤，包括血管瘤或淋巴管瘤。VHL 病中，血管瘤是由血管构成的。

**血管瘤病或多发性血管瘤** VHL 病的另一个名称。

**无症状** 患者没有不适或其他症状。

**听力学** 研究听力的学科，通常指听力测试，可以发现听力丧失。

**听力测试** 可以对听力进行测定和评价。

**常染色体** 除性染色体以外的染色体。常染色体显性遗传是指通过非性染色体进行的遗传，显性指只要一对等位基因中的一个发生突变，就可以遗传给后代。

**良性肿瘤** 非癌性的肿瘤，不会转移到身体其他部位。

**生物学标记** 我们可以从血或尿中的检测到某些微量化学物质，能够说明疾病的严重程度。例如，用于检测前列腺癌的 PSA，能提示前列腺癌的恶性程度，以便我们决定是否需要进行进一步检查及治疗。

**阔韧带** 是覆盖子宫、输卵管和卵巢的双层组织。

**毛细血管** 人体最小的血管，将养料送入细胞。

**癌** 指 100 多种因异常细胞过快生长导致的疾病。癌细胞可以通过血液或淋巴系统转移至身体的其他部位。

**儿茶酚氨** 在尿中发现的肾上腺素的副产物，检测尿中的儿茶酚氨是诊断嗜铬细胞瘤的检查手段之一。

**小脑** 位于脑的底部，调节组主运动、体位和平衡。

**大脑** 是脑的主要组成部分，常用来指全脑。

**染色体** 携带某一物种全部遗传信息的线性 DNA 结构。人类由 23 对染色体，一对染色体中，一条携带来自母亲的基因，另一条携带来自父亲的基因。

**密码子** DNA 分子中 3 个碱基组成的密码，每个密码编码一种氨基酸。

**计算机体层照相(CT)扫描** 一种结合 X 线和计算机技术的诊断方法，可以应用对比剂。首先对人体组织进行一系列 X 线照相，再通过计算机计算，将肿瘤的大小和密度显示在照片上。

**冷冻治疗** 通过对组织冷冻阻滞其生长的方法，常用于视网膜血管瘤。

**囊肿** 充满液体的囊，可以出现在正常组织，也可在组织炎症周围生长。

**密度** 组织的软硬质地。肌肉比骨的密度低；充满液体的囊肿比质硬肿瘤的密度低。

**鉴别诊断** VHL 病的许多肿瘤同样可以发生在普通人或出现在其他综合症。医生必须鉴别这些肿瘤是 VHL 病、散发的还是由其他综合症引起的。这就需要包括 DNA 检测在内的大量检查。

**DNA 脱氧核糖核酸** 是组成染色体和基因的四种物质，通过不同的编码序列决定了基因的功能。例如有些基因用于合成蛋白，而有些基因用于编码蛋白的氨基酸序列。

**胚胎学（的）** 研究人体在出生前的发育过程。婴儿由最初的单个细胞形成了所有的组织和器官。随着胚胎形成，细胞开始分化。男性的附睾和女性的阔韧带就来源于相同的细胞。

**内淋巴囊** 内淋巴管末端的球状膨大，与内耳的半圆形管相连。

**剜除术** 指治疗肾脏或胰腺肿瘤的手术方式，只切除肿瘤及其周围很小范围的正常组织，或仅切除肿瘤。眼科手术中，剜除术指眼球摘除。如果视网膜脱离，眼球的血液供应会减少，导致眼球坏死，引起不适，这就需要摘除眼球。好的人造眼球能以假乱真。

**附睾** 位于阴囊内睾丸后面的腺体，是从睾丸到前列腺输送精子的通道，对精子的成熟、活力和储存有重要作用。

**输卵管** 从卵巢到子宫输送卵子的管道。

**家族性的** 指在同一家族中出现的，是或不是遗传性的。例如水痘是家族性的，但并不遗传。

**荧光血管造影** 一种用于视网膜的血管造影，因所用对比剂而得名。这种方法可以得到视网膜的血管影像，并可动态观察血液流动情况。

**基因** 染色体中特定 DNA 序列或等位基因的位置。序列的变化会遗传给下一代。

**遗传咨询顾问** 专门从事遗传性疾病患者和家族咨询的顾问。咨询内容包括讨论和分析你的家谱并制定检查方案。

**遗传学家** 是专门从事遗传学研究的科学家，研究领域包括基因、基因对健康的影响及基因治疗。

**基因组** 某种有机体或物种的全部基因序列。

**基因型** 指定基因位点的特定等位基因，其一来自母方，其一来自父方。

**血管母细胞瘤** 因血管异常生长形成的良性肿瘤；VHL 病中有各种血管母细胞瘤，可以生长在脑和脊髓。

**侵袭性的（有创的）** 指需要侵入身体的医疗过程。

**遗传（病或特征）** 通过获得父母的基因继承父母的特征，而不是感染或后天获得的。

**肾脏** 位于腹腔背侧的一对脏器，能够将血中的废物滤出，形成尿，排出体外。

**腹腔镜手术** 通过小皮肤切口及特殊器械进行的外科手术，避免了大切口。选择该方法手术，要根据肿瘤的位置和大小。

**激光治疗** 使用微聚焦激光进行显微烧灼治疗。

**病灶** 局限性的异常组织变化，例如血管瘤。

**肝脏** 位于右上腹的较大器官，有分泌胆汁、调控食物消化利用的功能。

**定位** 医学上指扫描并确定肿瘤的确切位置。例如嗜铬细胞瘤可能出现在身体的左侧或右侧，

亦可出现在从甲状腺到耳垂的各个部位，所以嗜铬细胞瘤的定位难度较大。

**磁共振成像（MRI）** 利用磁能检查体内组织的影像学方法，通过计算机处理信息并产生图象。该方法没有放射线。所得图象与 X 线片相似，但软组织（如血管）和质硬组织（如骨组织）均可成像。由于检查时需要病人静躺在管状仪器中至少半小时，所以可能产生幽闭恐惧的问题。可以使用镇静药，也可选用新型开放机型。目前正改良技术，缩短检查时间。

**恶性的** 即癌性的。癌细胞可以通过血管或淋巴系统转移到身体其他部位继续生长。

**转移** 从身体一个部位扩散至另一个部位。肿瘤细胞转移后可形成继发肿瘤（转移瘤），转移瘤中的细胞与原发肿瘤中的细胞相似。所以，如果在脊柱肿瘤中发现肾癌细胞，我们就知道肿瘤是从肾脏转移或扩散到脊柱的。

**MIBG 扫描** 利用能被嗜铬细胞瘤吸收的放射性示踪剂显影的核医学方法。扫描前患者注射 MIBG，嗜铬细胞瘤会清晰现象。

**突变** 基因的 DNA 编码序列发生变化。

**脊髓造影** 造影剂注射到脊髓腔内，而后进行 X 照相得到的脊髓图象。

**肾切除术** 肾脏的全部或部分切除。

**神经内科医生** 专门对神经系统疾病进行非手术治疗的医生。

**核医学** 与放射性同位素相关的诊断治疗技术。

**胰腺** 临近胃的腺体，分泌消化酶至小肠，并分泌胰岛素入血液调节血糖。

**神经节细胞瘤** 生长在肾上腺之外的嗜铬细胞瘤。

**外显率** 突变基因产生影响的可能性。VHL 基因的外显率近 100%（如果某人有突变的 VHL 基因，那么在他一生中几乎肯定会出现 VHL 病的表现，但表达程度会相差很大（即疾病表现的严重程度有很大不同）。

**PET 扫描** 利用半衰期短的放射性物质提供体内化学组成信息。该技术可以制作三维彩色图象显示肿瘤的活跃程度。

**表型** 某种基因的临床表现。例如 VHL 病患者可能出现的一系列表现。同样的基因型在不同病人可能因其他基因或环境的影响出现不同表现。

**嗜铬细胞瘤** 能引起肾上腺过度分泌肾上腺素的肾上腺肿瘤，有损害心血管系统的潜在危险。嗜铬细胞瘤亦可在肾上腺以外生长，可以出现两个以上。在肾上腺外的嗜铬细胞瘤有时成为神经节细胞瘤。

**胰腺神经内分泌瘤** 来源于胰岛细胞的实体瘤，有活性时能分泌激素。

**射频切除术** 在腹腔镜手术中使用热探头伸入肿瘤，使肿瘤受热不能生长。这是治疗 VHL 病肾肿瘤的方法之一。

**视网膜** 位于眼球背侧的神经组织，如同照相机的胶片，收集你看到的影像并通过视神经传至大脑。视网膜区由极细小的血管网提供营养。

**浆液性微囊腺瘤** 葡萄状呈簇生长的囊状肿物，可能生长于胰腺。肿物由吸收浆液的线状排列上皮构成，大小从几毫米到 10cm 不等。

**体征** 医生对患者作身体检查发现的疾病证据。

**散发性的** 在普通人群中随机发生的，非遗传性的。

**交感神经系统** 将信号从中枢神经系统传至器官的结构链。肾上腺是这一链中较大的器官，

较小的神经节分布在从甲状腺到耳垂各个部位。嗜铬细胞瘤可以生长在这一链的任何部位。

**症状** 提示病情的主观感受或主诉。

**综合症** 与某一疾病相关的一组症状和体征。

**耳鸣** 单耳或双耳的鸣响，也可以是轰鸣或啞啞声。

**眩晕** 头晕或失去平衡的感觉，不能走成直线。

**内脏** 腹部器官的统称，包括肾脏、肝脏、胰腺和肾上腺。

**X线** 利用放射线穿过身体成像显示质硬组织。

## 第八部分

### 参考文献

#### 建议读物

我们的医学顾问建议你阅读以下文章。如果你时间有限，请阅读标有\*\*\*的文章。

**请注意：**有些互联网上的信息是转载信息。如果你不能找到网上的资源，请用搜索引擎查找其目前出处。PMID 提供了 PubMed 的索引，网址是 [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)。

Al-Sobhi, S., et al., “Laparoscopic Partial Adrenalectomy for recurrent pheochromocytoma after open partial adrenalectomy in von Hippel-Lindau disease,” *J Endourol.* 2002;16(3):171-4.

American Academy of Ophthalmology, online brochures: “Laser Surgery in Ophthalmology,” and “Cryotherapy,”

AAO, P.O. Box 7424, San Francisco, CA 94120-7424. +1 415 561-8500.

<http://www.aao.org>

The National Eye Institute ([www.nei.nih.gov](http://www.nei.nih.gov)) and the National Library of Medicine ([www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov)) are

both excellent resources for new terms and treatments.

American Brain Tumor Association, “Dictionary for Brain Tumor Patients” and “A Primer of Brain Tumors,”

ABTA, 2720 River Road, Suite 146, Des Plaines, IL 60018. (800) 886-2282 or +1 708 827-9910; Fax: +1 708

827-9918. <http://hope.abta.org> [info@abta.org](mailto:info@abta.org)

The American Society of Human Genetics (ASHG) has information on policy and ethics on their website. See

<http://genetics.faseb.org/genetics/ashg/ashgmenu.htm>

The Office of Biotechnology Activities maintains a website that contains information on the work of the Advisory

Committee to the Secretary of Health and Human Services on “Genetic Testing.” [http://](http://www4.od.nih.gov/oba/)

[www4.od.nih.gov/oba/](http://www4.od.nih.gov/oba/)

The Human Genome Institute has a section on Policy and Ethics that deals with the Ethical, Legal, and Social

Implications of the Human Genome Project and genetic testing See

<http://www.genome.gov/PolicyEthics>

Béroud, Christophe, The Worldwide VHL Mutations Database,  
<http://www.umd.be>

Blodi, Christopher, et al., “Direct and Feeder Vessel Photocoagulation of Retinal Angiomas with Dye Yellow Laser,” *Ophthalmology*, 97 (1990) 791-797, with commentary by L. Fingerman and D. Saggan.

Chauveau, D., et al, “Renal involvement in von Hippel-Lindau disease.” *Kidney Int.* 1996 50:944-951.

Chew, Emily, et al, Von Hippel-Lindau disease: clinical considerations and the use of fluorescein-potentiated argon laser therapy for treatment of retinal angiomas. *Seminars in Ophthalmology*. 7(3):182-91, 1992 Sep.

Choo, Daniel I., et al, “Endolymphatic Sac Tumors in von Hippel-Lindau Disease,” *J. Neurosurg*, 2004; 100:480-487.

Choyke, P.L., et al., “The Natural History of Renal Lesions in von Hippel-Lindau Syndrome.” *Am J Roentgen* 1992 159:1229-1234.

Choyke, Glenn, et al., “Von Hippel-Lindau Disease: Genetic, Clinical, and Imaging Features.” *Radiology*, March 1995, pp. 639-641. <http://www.cc.nih.gov/ccc/papers/vonhip/toc.html>

Collins, Debra, Information for Genetic Professionals, <http://www.kumc.edu/gec/prof/kugenes.html>

*Diet, Nutrition, and Cancer Prevention: The Good News*, U.S. National Institutes of Health, publication 87-2878, and the Five-a-Day Program. 1-800-4CANCER.

Dollfus, Hélène et al, Retinal hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease: a clinical and molecular study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002 Sep; 43(9):3067-3074.

Drachenberg DE, Mena OJ, Choyke PL, Linehan WM, Walther MM. Parenchymal sparing surgery for central renal tumors in patients with hereditary renal cancers. *J Urol*. 2004 Jul;172(1):49-53. PMID: 15201735

Duan, Linehan, Klausner et al., “Characterization of the VHL tumor suppressor gene product.” *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 1995; 92:6459-6463.

Duffey, B. G., Choyke, P. L., Glenn, G., Grubb, R. L., Venzon, D., Linehan, W. M., and Walther, M. M. The



Relationship Between Renal Tumor Size and Metastases in Patients with von Hippel-Lindau Disease. *J Urol*, 172: 63-65, 2004.

\*\*\* Eisenhofer, G., and K. Pacak. Diagnosis of pheochromocytoma.

*Harrison's On-line*. [http://](http://harrisons.accessmedicine.com/server-java/Arknoid/amed/harrisons/ex_editorials/edl3613_p01.html)

[harrisons.accessmedicine.com/server-java/Arknoid/amed/harrisons/ex\\_editorials/edl3613\\_p01.html](http://harrisons.accessmedicine.com/server-java/Arknoid/amed/harrisons/ex_editorials/edl3613_p01.html)

Eisenhofer, Graeme, et al. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress.

*Endocrine-Related Cancer* (2004) 11: 423-436.

El-Sayed, Yasser, Pregnancy and VHL. *VHL Family Forum*, 2001,

[www.vhl.org/newsletter/vhl2001/](http://www.vhl.org/newsletter/vhl2001/01eapreg.htm)

[01eapreg.htm](http://www.vhl.org/newsletter/vhl2001/01eapreg.htm)

Glenn, G.M., et al, "Von Hippel-Lindau Disease: Clinical Review and Molecular Genetics," *Problems in Urology*

1990 42:312-330.

Glenn et al, "Screening for von Hippel-Lindau Disease by DNA

Polymorphism Analysis." *JAMA* 1992 267:1226-

1231.

Glenn et al, "Von Hippel-Lindau (VHL) disease: distinct phenotypes suggest more than one mutant allele at the

VHL locus." *Hum. Genet.* 1991 87:207-210.

Goldfarb, David, H. Neumann, I. Penn, A. Novick, "Results of renal transplantation in patients with renal cell

carcinoma and von Hippel-Lindau disease." *Transplantation*. 1997 Dec 27; 64(12):1726-9.

Green et al, "Von Hippel-Lindau Disease in a Newfoundland kindred,"

*Canadian Med. Assn. Journal* 1986

134:133-146.

Hammel, Pascal R., et al., Pancreatic Involvement in von Hippel-Lindau disease, *Gastroenterology*, 2000; 119(4),

1087-1095.

Herring, J. C., Enquist, E. G., Chernoff A.C., Linehan, W. M., Choyke, P. L., and Walther, M. M. Parenchymal

Sparing Surgery in Patients with Hereditary Renal Cell Carcinoma - Ten Year Experience. *The Journal of*

*Urology*, 165: 777-781, 2001.

Hoobyar AR, Ferrucci S, Anderson SF, Townsend JC. Juxtapapillary

capillary hemangioblastoma. *Optom and Vis Sci* 2002 June;79(6): 346-352.

Hwang JJ, Uchio EM, Pavlovich CP, Pautler SE, Libutti SK, Linehan WM, Walther MM. Surgical management of multi-organ visceral tumors in patients with von Hippel-Lindau disease: a single stage approach. *J Urol*. 2003 Mar;169(3):895-8. PMID: 12576808

James, G. P., Hastening the Road to Diagnosis: the Role of the Broad Ligament Cystadenoma in Early Detection of VHL. *VHL Family Forum*, 1998, [www.vhl.org/newsletter/vhl1998/98ccapmo.htm](http://www.vhl.org/newsletter/vhl1998/98ccapmo.htm)

Kaelin, William G. Jr., "The von Hippel-Lindau gene, kidney cancer, and oxygen sensing." *J Am Soc Nephrol*. 2003 Nov; 14(11):2703-2011.

Kahle, W., H. Leonhardt, and W. Platzer, *Color Atlas and Textbook of Human Anatomy*. Georg Thieme Pub., Stuttgart, 1978.

Lamiell et al, "Von Hippel Lindau Disease Affecting 43 Members of a Single Kindred." *Medicine* 1989 68:1-29.

Latif, F., et al., "Identification of the von Hippel-Lindau Disease Tumor Suppressor Gene." *Science* 1993 260:1317-1320.

Lenders J.W.M., K. Pacak, M.M. Walther, W.M. Linehan, M. Mannelli, P. Friberg, H.R. Keiser, D.S. Goldstein and G. Eisenhofer. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: Which test is best? *Journal of the American Medical Association*, 287: 1427-1434, 2002.

Lonser, Russell R., et al, "Surgical Management of Spinal Cord Hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease," *J. Neurosurg*, 2003; 98(106-116)

\*\*\* Lonser, Russell R., et al, "Tumors of the Endolymphatic Sac in von Hippel-Lindau Disease," *N. E. J. Med*. 2004; 350:2481-2486.

\*\*\* Lonser, Russell R., et al., "Von Hippel-Lindau Disease," *Lancet*, 2003; 361(9374):2059-2067.

Maher, E. R., et al, "Von Hippel-Lindau disease: a genetic study," *J. Med. Genet*. 1991 28:443-447.

Maher, E. R. et al., "Phenotypic expression in von Hippel-Lindau disease:

Correlations with germline VHL gene mutations. *J. Med. Genetics*, 1996 33:328-332.

Maranchie, J. K., Walther, M. M., and Linehan, W. M. Early Identification of Patients with von Hippel Lindau Disease at Risk for Pheochromocytoma. *Current Urology Reports*, 2001.

Maranchie, J. K., Afonso, A., Albert, P., Phillips, J. L., Zhou, S., Peterson, J., Hurley, K., Riss, J., Vasselli, J. R., Ried, T., Zbar, B., Choyke, P., Walther, M. M., Klausner, R. D., and Linehan, W. M. Solid Renal Tumor Severity in von Hippel Lindau Disease is Related to Germline Deletion Length and Location. *Human Mutation*, 23: 40-46, 2004

Marcos, H.B., Libutti S., et al., “Neuroendocrine tumors of the pancreas in von Hippel-Lindau disease: spectrum of appearances at CT and MR imaging with histopathologic comparison,” *Radiology*, 2002; 225(3):751-8.

McCue, Kathleen, and Ron Bonn, *How to Help Children Through a Parent’s Serious Illness*. St. Martin’s Press, 1994.

Megerian, CA, “Hearing Preservation Surgery for small Endolymphatic Sac Tumors in patients with von Hippel-Lindau syndrome,” *Otol Neurotol*, 2002; 23:378-387.

Neumann, H.P.H., et al. “Germline Mutations in Non-Syndromic Pheochromocytoma.” *New England Journal of Medicine* (2002) 346:1459-1466

Pacak, K. G. Eisenhofer, and I. Ilias. Diagnostic imaging of pheochromocytoma. *Frontiers of Hormone Research* 31:107-120, 2004.

Pacak K. G. Eisenhofer, and H.R. Keiser. Pheochromocytoma. In L.S. DeGroot, J.L. Jameson (eds) *Textbook of Endocrinology*. 5th edition. Elsevier Science Inc., Philadelphia “in press”.

Price, E. B., “Papillary Cystadenoma of the Epididymis.” *Arch. Pathol.* 1971 91:456-470.

Privacy Commission of Canada: *Genetic Testing and Privacy* (1992) Ottawa, Canada, ISBN 0-662-58966-1

Richard, S., et al, Pheochromocytoma as the first manifestation of von Hippel-Lindau disease. *Surgery*, 1994, 116: 1076-1081.

Richard, S., et al. La maladie de von Hippel-Lindau: une maladie à impact

tissulaire multiple. *Press Méd.*, 1998, 27:1112-1120.

Richard, S., et al. Von Hippel-Lindau disease: recent advances and therapeutic perspectives. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 2003, 3:215-233.

Richard S, Lindau J, Graff J, Resche F. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet*, 2004, 363:1231-1234.

Sanflippo P, Troutbeck R, Vandeleur K. Retinal angioma associated with von Hippel Lindau disease. *Clin Exp Optom* 2003 May;86(3): 187-191.

Schmidt, D., and H. Neumann, "Retinal Vascular Hamartoma in von Hippel-Lindau Disease." *Arch. Ophthalmol*, 1995 113:1163-1167.

*Self-Examination of the Testes*, PRR, Inc. 48 South Service Road, Melville, NY 11747 (telephone: 631-777-3800) or email [orderinfo@cancernetwork.com](mailto:orderinfo@cancernetwork.com) or download from [http://www.cancernetwork.com/PatientGuides/Testes\\_Examination.htm](http://www.cancernetwork.com/PatientGuides/Testes_Examination.htm)

Sgambati, M. T., Stolle, C. A., Choyke, P. L., Walther, M. M., Zbar, B., Linehan, W. M., and Glenn, G. M. Mosaicism in von Hippel-Lindau Disease: Lessons from Kindreds with Germline Mutations Identified in Offspring with Parents Mosaic for VHL. *Am J Hum Genet*, 66: 84-91, 2000.

Singh AD, Nouri M, Shields CL, Shields JA, Perez N. Treatment of retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology*. 2002 Oct;109(10):1799-806.

Singh AD, Shields CL, Shields JA. von Hippel-Lindau Disease. *Surv Ophthalmol* 2001 Sept-Oct;46(2):117-142

Steinbach, Novick, et al., "Treatment of Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease: A Multi-Center Study." *Journal of Urology*, June 1995.

Stolle, C., et al, "Improved Detection of Germline Mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor-suppressor gene," *Human Mutat*, 1998; 12:417-423

Testicular Cancer Resource Center, <http://tcrc.acor.org>. See also Self-Examination... above

Von Hippel-Lindau Family Alliance website (information for families, clinicians, researchers) <http://>

www.vhl.org

Walther MM, Reiter R, Keiser HR, Choyke PL, Venzon D, Hurley K, Gnarr JR, Reynolds JC, Glenn GM, Zbar B, Linehan WM. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families:

comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J*

*Urol.* 1999 Sep;162(3 Pt 1):659-64.

Walther, MM., Herring, J., Choyke, P. L., and Linehan, W. M. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with hereditary forms of pheochromocytoma. *J Urol*, 164: 14-17, 2000.

Walther, MM. New therapeutic and surgical approaches for sporadic and hereditary pheochromocytoma. *Ann*

*N Y Acad Sci.* 2002 Sep;970:41-53. Review. PMID: 12381540

Walther, MM., et al., "Parenchymal Sparing Surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma." *J. Urology* 1995 153:913-916.

Wanebo, J. E., et al., "The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease," *J. Neurosurg*, 2003, 98:82-94.

Welch, R. B., "Von Hippel-Lindau Disease: The Recognition and Treatment of Early Angiomas of the Retina and the use of Cryosurgery as an Adjunct to Therapy." *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1970 68:367-424.

Willett, Walter C., *Eat, Drink, and Be Healthy*, copyright 2001, Simon & Schuster. Pyramid developed by the Harvard School of Public Health, www.hsph.harvard.edu (copyright 2004 President and Fellows of Harvard College).

Yang H, Kaelin WG Jr., et al., "Analysis of von Hippel-Lindau hereditary cancer syndrome: Implications of oxygen sensing." *Methods Enzymol.* 2004; 381:320-335

Zbar, Berton, Chief, Frederick Cancer Research Facility, Role of the National Cancer Institute in kidney cancer research <http://web.ncifcrf.gov/research/kidney/bassci.html>

## 第九部分

### 致谢

Members of the VHL Family Alliance -- Edited by Joyce Wilcox Graff *with the kind assistance of*

Lloyd M. Aiello, M.D., Beetham Eye Institute, Joslin Diabetes Center, Boston, Massachusetts

Lloyd P. Aiello, M.D., Ph.D., Beetham Eye Institute, Joslin Diabetes Center, Boston, Mass.

Lewis S. Blevins, Jr., M.D., Endocrinology, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee

Michael Brown, O.D., Veterans Administration, Huntsville, Alabama

Jerry D. Cavallerano, Ph.D., Optometry, Joslin Diabetes Center, Boston, Massachusetts

Emily Y. Chew, M.D., Ophthalmology, National Eye Institute, Bethesda, Maryland

Daniel Choo, M.D., Otolaryngology, Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Debra L. Collins, M.S., Department of Genetics, University of Kansas Medical Center, Kansas City

Graeme Eisenhofer, Ph.D., Endocrinology, U.S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Yasser El-Sayed, M.D., Obstetrics, Stanford University Medical Center, Palo Alto, California

Joal Fischer, M.D. and Tina B. Farney, SupportWorks, Charlotte, North Carolina

Vincent Giovannucci, O.D., medical cartoonist, Auburn, Massachusetts

Gladys M. Glenn, M.D., Ph.D., Cancer Epidemiology and Genetics, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Michael B. Gorin, M.D., Ophthalmology, University of Pittsburgh, Pennsylvania

Jane Green, M.S., Ph.D., Community Medicine, Health Sciences Center, St. John's, Newfoundland, Canada

David Gross, M.D., Endocrinology, Hadassah Hospital, Jerusalem, Israel

Pascal Hammel, M.D., Gastroenterology, Hôpital Beaujon, Clichy, France

Yujen Edward Hsia, M.D., Medical Genetics, retired, Honolulu, Hawaii

Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, Maryland

G. P. James, M.S., Medical writer, and Frank James, Illustrator, Springfield,



Ohio

William G. Kaelin, Jr., Genetics, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts

Jeffrey Kim, M.D., Neurology, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Bethesda, Maryland

James M. Lamiell, M.D., Clinical Investigation Regulatory Office, AMEDDC&S, Fort Sam Houston, Texas

Jacques W. M. Lenders, M.D., Internal Medicine, St. Radboud University Hospital, Nijmegen, the Netherlands

Richard Alan Lewis, M.D., M.S., Ophthalmology, Pediatrics and Genetics, Cullen Eye Institute, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

John Libertino, M.D., Urology, Lahey Clinic, Burlington, Massachusetts

Steven K. Libutti, M.D., Endocrinology, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland

W. Marston Linehan, Chief, Urologic Oncology, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland

Cornelius J. M. Lips, M.D., Department of Internal Medicine, University Hospital, Utrecht, the Netherlands.

Joseph A. Locala, M.D., Psychiatry and Psychology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio

Russell R. Lonser, M.D., Surgical Neurology Branch, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Bethesda, Maryland

Eamonn R. Maher, M.D., Medical Genetics, University of Birmingham, Birmingham, England, U.K.

Virginia V. Michels, M.D., Chair, Department of Medical Genetics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Haring J.W. Nauta, M.D., Ph.D., Neurosurgery, University of Texas, Galveston, Texas

Hartmut P. H. Neumann, M.D., Department of Nephrology, Albert-Ludwigs University, Freiburg, Germany, and the VHL Study Group in Germany

Andrew Novick, M.D., Urology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio

Edward H. Oldfield, M.D., Surgical Neurology Branch, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Bethesda, Maryland



The Illustration Studios of Stansbury, Ronsaville, Wood  
Stéphane Richard, M.D., Ph.D., Oncogenetics, Faculté de Médecine,  
Paris-Sud and Bicêtre Hospital, Le Kremlin-  
Bicêtre, France, and the International French-Speaking VHL Study Group  
Armand Rodriguez, M.D., Internal Medicine, Fort Lauderdale, Florida  
R. Neil Schimke, M.D., Ph.D., Endocrinology and Genetics, University of  
Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas  
Taro Shuin, M.D., Urology, Kochi Medical School, Kochi, Japan  
McClellan M. Walther, M.D., Urologic Oncology, National Cancer Institute,  
Bethesda, Maryland  
Robert B. Welch, M.D., Emeritus Professor of Ophthalmology, Johns  
Hopkins University School of Medicine and  
Greater Baltimore Medical Center, Baltimore, Maryland  
Gary L. Wood, Psy.D., Psychology, Wood and Associates, Tampa, Florida  
Berton Zbar, M.D., Chief, Laboratory of Immunobiology, National Cancer  
Institute, Frederick Cancer Research and  
Development Center, Frederick, Maryland

## 第十部分

### 组织库

#### 你对 VHL 病研究的贡献



我们一直在为提高 VHL 的研究水平作不懈的努力。谈到那些针对医学难题的研究，VHL 病就是进行癌症研究最重要的疾病之一。它是肾癌主要的遗传学病因。即使在普通人群中的散发性肾癌，也会发现 VHL 基因的损坏于肾癌的进展有关。虽然估计在 32000 人中有 1 人患 VHL 病，但每年新发肾癌约为该比例的 4 倍，而且其中 2/3 为透明细胞癌。

随着 VHL 研究的增加，对 VHL 病组织的需求也越来越大。这也正是我们所能帮助之处。1995 年 VHL 家庭联盟建立了 VHL 组织库。我们正致力于使这个组织库发展壮大，为研究者提供更好的资源。VHL 患者捐献的组织由组织库保存，准备用于经过批准的研究项目。

如果你已确诊为 VHL 病并准备手术治疗，你可以向组织库捐献任何手术切除组织，这会大大帮助 VHL 病的研究机构。组织库将负责小心运输、保存捐献的组织。如果你愿意帮助 VHL 病的研究，请填写捐献申请表，并邮寄给我们。我们将严格保护所有信息。提前申请可以使手术时的捐献过程简化。你只需与组织库取得联系，并留下你的姓名、手术者姓名和手术日期。组织库会进行详细的安排。即使你没有提前申请，直接与组织库联系也能捐献。

**只有你能送来这样的礼物，这个礼物能大大推动 VHL 病的研究。**

希望得到组织的研究人员应当向 VHL 家庭联盟的研究管理委员会提出要求，e-mail:research@vhl.org，或者直接与组织库联系。

请完整填写下一页的申请表，邮寄至你所在地区的组织库。与你所在国家的相关组织联系或写信至 info@vhl.org 以获得信息。

欲了解世界各国组织库情况，请登陆 [www.vhl.org/bank](http://www.vhl.org/bank)。

# 捐献申请表

用于 **VHL** 研究的组织库



本人\_\_\_\_\_，自愿申请成为 VHL 组织捐献者，向 **VHL** 组织库捐献组织。本人允许 **VHL** 组织库收集手术切除的标本用于各种研究。如果本人死亡，（同意/不同意）允许捐献脑和其他组织。所有捐献的组织将用于 **VHL** 病的进一步研究。

捐献者姓名\_\_\_\_\_

住址\_\_\_\_\_

城市\_\_\_\_\_

省、直辖市、自治区 \_\_\_\_\_

邮编\_\_\_\_\_ 国家\_\_\_\_\_

日间电话\_\_\_\_\_ 夜间电话\_\_\_\_\_

亲属姓名\_\_\_\_\_

住址\_\_\_\_\_

城市\_\_\_\_\_

省、直辖市、自治区 \_\_\_\_\_

邮编\_\_\_\_\_ 国家\_\_\_\_\_

日间电话\_\_\_\_\_ 夜间电话\_\_\_\_\_

捐献者签字： \_\_\_\_\_

日期： \_\_\_\_\_

请在下一页简要概括家族病史。

## 简要病史

捐献者的出生日期\_\_\_\_\_

性别\_\_\_\_\_种族\_\_\_\_\_

捐献者是否确诊为 VHL 病？ 是\_\_\_\_ 否\_\_\_\_

何时确诊？\_\_\_\_\_

由谁确诊？\_\_\_\_\_

如果你（捐献者）没有确诊为 VHL 病，你的父母或亲属是否确诊患者？ 是\_\_\_\_ 否\_\_\_\_

你是否进行了 DNA 检测？\_\_\_\_\_

由谁检查？\_\_\_\_\_

检查结果？\_\_\_\_\_

第一次诊断的年龄：\_\_\_\_\_

第一次出现症状的年龄：\_\_\_\_\_

首先出现什么症状？\_\_\_\_\_

你哪位亲属也患该病？\_\_\_\_\_

有何治疗方法\_\_\_\_\_

---

你可以获得更多的相关信息。

**请邮寄至：**

当地的 **VHL 组织库**，名称在网站上查询。[www.vhl.org/bank](http://www.vhl.org/bank)；或与 **VHL 家族联盟**联系。

请注意：如果遇到外科急诊手术或死亡病例，请尽快通知组织库（24 小时）。超过 24 小时的组织未收集即不能再用于研究。

## **VHL 家庭联盟**

委员会主席 Thomas D.Rodenberg, Esq.

常务主任 Joyce Wilcox Graff, M.A..

主任:

Altheada L. Johnson, M.S., R.D.

Eric I. Lipp

Thomas A. Lusk

Robert E. Schoenhals

Joseph M. Verdi, Ph.D.

Bruce S. Weinberg, J.D.

Clenton G. Winford II, Ph.D.

国际合作委员会委员:

Gerhard Alsmeier, Germany

Gilles Bohlinger, France

Gilles Brunet, France

Kan Gong, M.D., P.R.China

Myriam Gorospe, Ph.D., Maryland, USA

M. Luisa Guerra, Italy

Vibeke & Richard Harbud, Denmark

Chris Hendrickx, Belgium

Pierre Jacomet, Chile & Latin America

Valerie & Jon Johnson, New Zealand

Jennifer Kingston, Australia

Susan Lamb, Canada

Jill Shields, Canada

M. Shinkai, Japan

Helga Süli-Vargha, Ph.D., Hungary

Hélène Sultan, France

Hanako Suzuki, Japan

Erika Trutmann, Switzerland

Paul & Gay Verco, Australia

Karina Villar, M.D., Spain

Michael Walker, Australia

Mary Weetman, M.S., United Kingdom

