



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2026.04.025

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2026.04.025

von Hippel-Lindau 综合征诊治进展

张淑宇 李月红

[摘要] von Hippel-Lindau(VHL)综合征是一种罕见的遗传性疾病,由 VHL 抑癌基因突变引起,临床表现为多器官系统肿瘤和囊肿,包括肾脏、中枢神经系统、视网膜和胰腺等。本文通过阐述 VHL 综合征的发病机制、诊断、治疗及进展,为该类患者的综合管理提供依据。

[关键词] von Hippel-Lindau 综合征; 遗传基因; 靶向治疗

[中图分类号] R596.2 **[文献标识码]** A

von Hippel-Lindau(VHL)综合征是一种常染色体显性遗传性疾病,由于 3 号染色体 3p25-26 区域的 VHL 抑癌基因发生突变,导致多器官系统肿瘤和囊肿发生^[1]。肿瘤可在任何年龄发生,最常在年轻人中被诊断。VHL 综合征的临床表现因人而异,包括头痛、视力丧失、听力丧失、高血压、腹痛和心悸等^[2],具体症状和疾病严重程度取决于肿瘤的类型和位置。因临床表现差异巨大,通过基因检测和定期监测及早期诊断至关重要。目前治疗方法包括监测肿瘤发展、手术切除肿瘤及针对晚期患者的靶向治疗。针对 VHL 蛋白信号通路的靶向治疗,如

缺氧诱导因子(HIF)和血管内皮生长因子(VEGF)通路的靶向治疗,对于改善患者预后、降低并发症风险有一定作用。本文阐述 VHL 综合征的遗传学基础、临床特征、治疗策略及研究进展,旨在为改善患者预后提供依据。

一、VHL 综合征的发病机制

VHL 综合征属于常染色体显性遗传病,从父母任何一方遗传有缺陷的 VHL 基因就会患病,有 50% 几率将其遗传给后代^[3]。VHL 基因负责编码 VHL 蛋白,VHL 蛋白是泛素连接酶 E3 蛋白复合体的组成部分,在 HIF-1 的降解过程中发挥关键作用,VHL 蛋白功能的丧失导致 HIF- α 的积聚、激活 HIF-1 目标基因及与糖酵解、肿瘤发生和红细胞生成相关下游基因的转录

作者单位:102218 北京,清华大学附属北京清华长庚医院肾内科
通信作者:李月红,E-mail:lyha01051@bthc.edu.cn

急性肺功能不全死亡,但肝脏功能损害呈可逆性改变^[14]。治疗过程中的死亡病例报告显示均与马桑寄生中毒有关,主要病变为急性肺出血、肺水肿、癫痫持续发作及肝细胞退变^[15]。马桑寄生中毒的典型临床症状为癫痫样抽搐,脑电图重度异常具有可逆性。临床观察表明,苯妥英钠可有效促进其恢复进程,通常在给药约一周内即可恢复至治疗前水平^[16]。鉴于其毒性成分为中分子至大分子物质^[1-2],临床采用血液灌流技术可有效清除循环毒素。

我们救治成功的两例患者均为马桑寄生使用不当导致,主要症状表现为恶心、呕吐、抽搐等症状,与马桑寄生中毒的典型症状一致,通过洗胃、血液灌流清除毒素,地西洋抑制抽搐,取得良好疗效。马桑寄生是一种中药,需在医师指导下使用,需对药物剂量严格控制。马桑寄生中毒的防治需采取多维度措施:强化急诊科医生对马桑寄生中毒的认识;马桑寄生中毒无特效解毒剂,可采用多模式清除毒素配合抗癫痫样发作治疗,急危重患者出现呼吸心跳骤停,及时行心肺复苏,横纹肌溶解合并有急性肾损伤予持续肾脏替代治疗可获得良好疗效;有关部门亟需重点警示马桑寄生的毒性风险,普及急性中毒的紧急处理措施,从源头减少中毒事件发生。

参 考 文 献

[1] 张林甦,刘山莉. 中药桑寄生(Loranthaceae)抗肿瘤蛋白的分离及

部分性质初步研究[J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18(1):43-46.

[2] 张维琦,陆希,李华莹,等. 桑寄生科植物化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药材, 2024, 47(4):1030-1044.

[3] 陈乐生. 桑寄生药理研究[J]. 陕西中医, 2000, 21(11):520-521.

[4] 韦迪,陆希,莫琼,等. 基于数据挖掘探讨桑寄生的用药配伍规律[J]. 西部中医药, 2025, 38(6):101-105.

[5] 尹洁洁,楚玉玺,冯志毅,等. 桑寄生总多糖干预肾阳虚、肾阴虚骨质疏松模型及其寒热的研究[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(7):38-45.

[6] 林瑞珍,陈燕芬. 基于网络药理学的独活-桑寄生治疗类风湿关节炎的作用机制研究[J]. 抗感染药学, 2025, 22(10):1039-1045.

[7] 刘瑶,史银玥,崔瑛,等. 桑寄生水煎液对先兆流产模型大鼠安胎作用的研究[J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(6):790-801.

[8] 李华莹,陈霏帆,崔官炜,等. 桑寄生的化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中药新药与临床药理, 2025, 36(4):644-655.

[9] 赵明惠,李静,苏本伟,等. 四种不同寄主植物对桑寄生毒性影响的规律性分析[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(27):84-85.

[10] 张肇和,金明哲. 马桑(毒空木)中毒[J]. 中华儿科杂志, 1956, 7(6):458-460.

[11] 四川医学院马桑寄生、马桑研究组. 马桑寄生治疗精神分裂症的临床与药物研究[J]. 四川医学院学报, 1980, 4:358.

[12] 郭亮,谢扬高,柴慧霞. 马桑内酯在大鼠海马脑片上引起的癫痫样放电活动[J]. 四川生理科学杂志, 1990, 21:43-44.

[13] 柴慧霞. 马桑内酯动物癫痫模型及其应用[J]. 四川生理科学杂志, 1991, 21:9.

[14] 四川医学院马桑寄生、马桑研究组. 马桑寄生和马桑治疗精神分裂症的初步研究[J]. 中草药通讯, 1973, 5:33-38.

[15] 李建勋,何茹雪. 马桑寄生与巴豆霜等中草药所致死亡病例报导[J]. 中国神经精神疾病杂志, 1986, 6:341.

[16] 胡光才,刘协和,叶孝贤,等. 马桑内酯治疗精神分裂症并用抗癫痫药对抗抽搐副作用的研究[J]. 中西医结合杂志, 1984, (11):675-678, 644.

(收稿日期:2025-09-11)

(本文编辑:余晓曼)

激活^[4-5]。VHL 蛋白功能丧失也会导致 VEGF 表达增加,形成高度血管化的肿瘤^[6]。此外,VHL 蛋白的关键作用靶点之一是细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1),正常情况下 VHL 蛋白会与 Cyclin D1 结合,并将其靶向蛋白酶体降解^[7],防止 Cyclin D1 积累,从而控制细胞周期。但在 VHL 蛋白缺失情况下,Cyclin D1 水平升高,导致细胞不受控制地生长并形成肿瘤。有研究表明,VHL 蛋白可与葡萄糖转运蛋白 1(GLUT1)结合,促进其泛素化和降解,降低细胞对葡萄糖的摄取和代谢^[8]。VHL 蛋白功能丧失会导致 GLUT1 表达增加以及葡萄糖摄取增强,促进癌细胞生长存活,包括肾细胞癌和神经内分泌肿瘤在内的多种肿瘤^[9-10]。近期有研究表明,VHL 蛋白可通过促进 c-MYC 蛋白的蛋白酶体降解负向调节其表达,c-MYC 蛋白亦可反之调节 VHL 蛋白的表达和功能,形成一个正反馈回路,促使肿瘤发生发展^[11]。

二、VHL 综合征诊断和预后判断

2018 年国内 VHL 综合征诊治专家共识指出,对于家族史明确的患者,合并肾细胞癌、血管母细胞瘤、嗜铬细胞瘤、胰腺多发囊肿或神经内分泌肿瘤、内淋巴囊肿瘤之一可临床诊断为 VHL 综合征^[12]。无家族史患者,至少一个或以上血管母细胞瘤,加上前述其他肿瘤之一可临床诊断为 VHL 综合征。根据 VHL 基因突变特点,VHL 综合征分为三型^[12-13]:1 型突变通常为 VHL 蛋白功能完全丧失,突变通常包括缺失或无义突变,导致蛋白质截短且失去功能。1 型突变患者并发血管母细胞瘤和透明细胞肾细胞癌的风险较高,患嗜铬细胞瘤的风险较低。2 型突变多为错义突变,导致产生部分功能的 VHL 蛋白。2 型突变根据其相关的临床特征进一步分为:2A 型突变与中等嗜铬细胞瘤风险以及较低肾细胞癌风险相关,2B 型突变与患嗜铬细胞瘤、肾细胞癌以及其他 VHL 综合征相关肿瘤的风险增加相关。2C 型突变较为罕见,主要导致嗜铬细胞瘤,但无显著肾细胞癌或血管母细胞瘤的风险。3 型突变几乎均是特定的错义突变,通常涉及跨越整个 VHL 基因的大型缺失,导致 VHL 蛋白完全缺失,伴有严重的表型,包括肿瘤早期出现以及多器官受累的风险更高。3 型突变的患者需要进行细致的监测和全面管理,其潜在并发症范围广泛。

我国有研究表明,发病年龄、家族史、突变类型以及首发症状对 VHL 综合征患者的生存预后具有重要影响,VHL 综合征且存在 *CHEK2* 基因突变的患者往往症状更为严重,尤其是在肾细胞癌方面,而 VHL 基因第 2 外显子缺失的患者肾细胞癌和胰腺病变的发病年龄更早^[14-15]。此外,发病年龄较早的患者预后较差,发病年龄是影响总体生存率的独立风险因素,进行基因检测有助于管理 VHL 综合征,并指导临床决策。

由于临床表现多样且疾病进程各异,VHL 综合征的诊断和监测颇具挑战性。研究表明 VHL 综合征患者端粒较短,端粒长度有望作为评估 VHL 综合征患者风险的潜在生物标志物^[16],但队列患者数量相对较少,可能影响研究结果的普适性。与 VHL 综合征相关的肾细胞癌患者中,HIF2 与对靶向治疗,如舒尼替尼和帕唑帕尼等酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的不良反应有关,HIF2 高水平表达与其耐药性相关,因此 HIF2 可作为治疗反应的预测性生物标志物^[17]。

三、VHL 综合征治疗

目前,VHL 综合征尚无治愈方法,治疗选择限于手术、放射治疗以及针对肿瘤生长通路的靶向药物。

1. 手术治疗:局限性 VHL 综合征相关肿瘤,手术是主要的治疗方法,包括切除肿瘤或受影响的器官,如肾脏、肾上腺或胰腺。近年,保留肾脏的术式较多,包括部分肾切除术、肾切除术后肾重建、肾动脉栓塞术等^[18]。胰腺神经内分泌肿瘤方面,门静脉十二指肠切除术和胰十二指肠切除术均成为治疗胰腺神经内分泌肿瘤的首选^[19]。内镜技术的发展使胰腺囊性肿瘤的治疗更安全。VHL 综合征还可能导致脑血管肿瘤和嗅神经母细胞瘤的发生,微创手术技术、选择性动脉栓塞和放疗也逐渐应用于脑血管肿瘤的治疗^[20]。

2. 放射治疗:无法手术的 VHL 综合征相关肿瘤,如脑和脊髓肿瘤,可采用放射治疗,放射治疗利用高能射线破坏肿瘤细胞或阻止其生长^[21]。放射治疗在 VHL 综合征相关嗜铬细胞瘤、脑膜瘤和肾细胞癌方面有良好的效果,如质子治疗和立体定向放射治疗等在有效治疗的同时,还能最大程度减少对周围正常组织的损害^[22]。

3. 药物治疗:用于肾细胞癌的靶向治疗药物,如贝伐珠单抗^[23]、舒尼替尼^[24]和卡博替尼^[25]等 TKI 类药物已在临床广泛应用,临床试验中显示出良好效果,但其有效性和安全性仍需进一步评估,且需警惕 TKI 类药物相关的大量蛋白尿、高血压、甲状腺功能减低等不良反应^[26]。此外,一项临床试验提示贝组替凡,一种新型 HIF-2 α 抑制剂,用于治疗 VHL 综合征患者,其中 49% 的肾细胞癌患者达到缓解,但其对中枢神经系统血管母细胞瘤的疗效似乎略逊于前者^[27]。2021 年贝组替凡获得美国食品药品监督管理局批准,用于治疗需要全身治疗但不适合手术的成人 VHL 综合征相关肾细胞癌患者,有望在 VHL 综合征患者肿瘤控制、延长生存期等方面带来获益,但其贫血等常见不良反应也需重视,并警惕靶点突变导致的耐药性产生。

近年来,利用蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)技术开发新型 VHL 靶向药物受到广泛关注,PROTAC 技术旨在通过融合蛋白促进疾病相关蛋白降解,涉及一种特定的融合蛋白,一端与疾病相关蛋白(如 HIF- α)结合,另一端与泛素连接酶结合,使融合蛋白能够标记目标蛋白进行降解^[28-29]。融合蛋白将目标蛋白递送至蛋白酶体进行降解,有效抑制疾病相关蛋白的生物活性,达到治疗效果,但在 VHL 综合征治疗中的研究处于早期阶段。

4. 基因治疗:目前已开发出几种策略将功能性 VHL 基因递送至目标细胞,如病毒载体^[29]、脂质体^[30]和纳米颗粒^[31]等。此外,成簇规律间隔短回文重复序列/相关蛋白 9(CRISPR/Cas9)基因编辑技术在纠正细胞 VHL 突变方面也显示出潜力^[32]。另一种有前景的方法是利用小干扰 RNA 靶向干预与 VHL 蛋白相关的通路^[33]。针对 VHL 综合征的基因治疗仍处于早期开发阶段,需要更高效和更具针对性的递送方法,且面临对基因治疗安全性和有效性的担忧与较高的治疗费用问题。

5. 免疫疗法:VHL 综合征患者肿瘤微环境中的 T 淋巴细胞与肿瘤细胞相互作用在肿瘤进展中发挥重要作用,初始 CD4 T

细胞和记忆 CD4 T 细胞可能是 VHL 综合征肾癌中特异性浸润的免疫细胞,与患者预后具有一定相关性^[34]。免疫疗法利用免疫系统识别并摧毁肿瘤细胞。近期研究探索了免疫疗法在治疗与 VHL 综合征相关肿瘤中的应用,如纳武利尤单抗^[35]和帕博利珠单抗^[36],部分患者获得持续缓解。此外,疫苗可针对 VHL 综合征相关肿瘤表达的特定抗原,引发更特异且有效的免疫反应,针对与 VHL 综合征相关的肾细胞癌和血管母细胞瘤的疫苗临床试验正在进行中^[37-38]。然而,应考虑到免疫疗法的疗效会因 VHL 综合征相关肿瘤的具体亚型以及患者对治疗的个体反应而有所不同。

四、VHL 综合征研究的未来展望

VHL 综合征是由 VHL 基因突变引起的,该基因通常能抑制肿瘤生长。然而,VHL 基因突变如何导致肿瘤形成和进展的具体机制尚不完全清楚。未来的研究应着重阐明与 VHL 综合征相关的肿瘤发生所涉及的分子和细胞途径,如缺氧信号传导、血管生成和代谢,有助于预防或延缓 VHL 综合征相关肿瘤的发生和发展,为高危人群提供更有效的预防措施。此外,尽管手术和放射治疗对控制局部肿瘤有效,但对于晚期和转移性肿瘤效果有限。药物治疗、基因治疗和免疫治疗为晚期和转移性肿瘤提供了新的选择,但其有效性和安全性仍需大队列研究验证,未来研究应侧重于新的药物靶点研发,并开发更好的生物标志物用于诊断和监测。VHL 综合征也有望从二代测序等技术进步中获益,实现更准确和更早期的诊断。基于靶向疗法、免疫疗法以及将二代测序数据与人工智能相结合的策略能够优化治疗,以建立更准确的预测模型和个性化治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Binderup ML, 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.
- [2] Ayub N, Braat AJAT, Timmers HJLM, et al. Challenges in von Hippel-Lindau's disease: PRRT in patients on hemodialysis [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2022, 2022 : 21-0195.
- [3] Tamura K, Kanazashi Y, Kawada C, et al. Variant spectrum of von Hippel-Lindau disease and its genomic heterogeneity in Japan [J]. *Hum Mol Genet*, 2023, 32 (12) : 2046-2054.
- [4] Zhao Y, Xiong W, Li C, et al. Hypoxia-induced signaling in the cardiovascular system: pathogenesis and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8 (1) : 431.
- [5] Vu LP, Diehl CJ, Casement R, et al. Expanding the structural diversity at the phenylene core of ligands for the von Hippel-Lindau E3 ubiquitin ligase: development of highly potent hypoxia-inducible factor-1 α stabilizers [J]. *J Med Chem*, 2023, 66 (18) : 12776-12811.
- [6] Choueiri TK, Kaelin WG Jr. Targeting the HIF2-VEGF axis in renal cell carcinoma [J]. *Nat Med*, 2020, 26 (10) : 1519-1530.
- [7] Mazumder S, Higgins PJ, Samarakoon R. Downstream targets of VHL/HIF- α signaling in renal clear cell carcinoma progression: mechanisms and therapeutic relevance [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15 (4) : 1316.
- [8] Zhang W, Zhou X, Yao Q, et al. HIF-1-mediated production of exosomes during hypoxia is protective in renal tubular cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313 (4) : F906-F913.
- [9] Matsumoto M, Rokunohe D, Sasaki T, et al. Upregulated expression of glucose transporter isoform 1 in invasive and metastatic extramammary Paget's disease [J]. *Exp Ther Med*, 2024, 27 (5) : 228.
- [10] Gao YH, Wu ZX, Xie LQ, et al. VHL deficiency augments anthracycline sensitivity of clear cell renal cell carcinomas by down-regulating ALDH2 [J]. *Nat Commun*, 2017, 8 : 15337.
- [11] Zhou Y, Gao X, Yuan M, et al. Targeting Myc interacting proteins as a winding path in cancer therapy [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12 : 748852.
- [12] 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.
- [13] Harbi E, Aschner M. von Hippel-Lindau syndrome: clinical features, ge-

- netic foundations, and management strategies [J]. *Mol Biol Rep*, 2025, 52 (1) : 281.
- [14] Wang JY, Peng SH, Gong K, et al. Risk factors for survival in patients with von Hippel-Lindau disease [J]. *J Med Genet*, 2018, 55 (5) : 322-328.
- [15] Zhang K, Yang W, Gong K, et al. Genotype-phenotype correlations and clinical outcomes of patients with von Hippel-Lindau disease with large deletions [J]. *J Med Genet*, 2023, 60 (5) : 477-483.
- [16] Wang JY, Peng SH, Gong K, et al. Shorter telomere length increases age-related tumor risks in von Hippel-Lindau disease patients [J]. *Cancer Med*, 2017, 6 (9) : 2131-2141.
- [17] Suárez C, Vieito M, Valdivia A, et al. Selective HIF2A inhibitors in the management of clear cell renal cancer and von Hippel-Lindau-disease-associated tumors [J]. *Med Sci (Basel)*, 2023, 11 (3) : 46.
- [18] Ghoreifi A, Sari Motlagh R, Fuchs G. Modern kidney-sparing management of upper tract urothelial carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15 (18) : 4495.
- [19] Uccelli F, Gavazzi F, Capretti G, et al. Parenchyma-sparing surgery for pancreatic endocrine tumors [J]. *Updates Surg*, 2016, 68 (3) : 313-319.
- [20] Bian Y, Xu Y, Xu Y, et al. Surgical treatment for pelvic haemophilic pseudotumour: a retrospective analysis of 21 cases [J]. *EclinicalMedicine*, 2024, 69 : 102497.
- [21] Bosco MC, D'Orazi G, Del Bufalo D. Targeting hypoxia in tumor: a new promising therapeutic strategy [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39 (1) : 8.
- [22] Kawaguchi K, Yashima K, Ikebuchi Y, et al. The first case of gastric neuroendocrine tumors induced by a proton pump inhibitor in von Hippel-Lindau disease [J]. *Intern Med*, 2022, 61 (17) : 2587-2592.
- [23] Motzer RJ, Banchereau R, Hamidi H, et al. Molecular subsets in renal cancer determine outcome to checkpoint and angiogenesis blockade [J]. *Cancer Cell*, 2020, 38 (6) : 803-817.
- [24] Li X, Gao L, Zhang L, et al. Third-line sunitinib treatment in a VHL-mutated metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report and literature review [J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21 (9) : 785-789.
- [25] Desai A, Small EJ. Treatment of advanced renal cell carcinoma patients with cabozantinib, an oral multityrosine kinase inhibitor of MET, AXL and VEGF receptors [J]. *Future Oncol*, 2019, 15 (20) : 2337-2348.
- [26] Zhang S, Li Y, Wen W. Case report: nephrotic syndrome induced by lenvatinib treatment in a patient with von Hippel-Lindau syndrome [J]. *BMC Nephrol*, 2025, 26 (1) : 370.
- [27] 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 : 2036-2046.
- [28] Wang C, Zhang Y, Wang J, et al. VHL-based PROTACs as potential therapeutic agents: recent progress and perspectives [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 227 : 113906.
- [29] Setia N, Almuqaddi HTA, Abid M. Journey of von Hippel-Lindau (VHL) E3 ligase in PROTACs design: from VHL ligands to VHL-based degraders [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 265 : 11604.
- [30] Li C, Hu S, Yue Y. Ultrasound microbubble-mediated VHL regulates the biological behavior of ovarian cancer cells [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2021, 47 (3) : 723-732.
- [31] Trac N, Oh HS, Jones LI, et al. CD70-targeted micelles enhance HIF2 α siRNA delivery and inhibit oncogenic functions in patient-derived clear cell renal carcinoma cells [J]. *Molecules*, 2022, 27 (23) : 8457.
- [32] Sun N, Petiwala S, Lu C, et al. VHL synthetic lethality signatures uncovered by genotype-specific CRISPR-Cas9 screens [J]. *CRISPR J*, 2019, 2 : 230-245.
- [33] Gao S, Liu L, Li Z, et al. Seven novel genes related to cell proliferation and migration of VHL-mutated pheochromocytoma [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12 : 598656.
- [34] 杨吴平, 周靖程, 龚侃, 等. von Hippel-Lindau 综合征遗传性肾癌中免疫细胞浸润的特点 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101 (46) : 3789-3793.
- [35] Goodstein T, Yang Y, Runcie K, et al. Two is company, is three a crowd? Triplet therapy, novel molecular targets, and updates on the management of advanced renal cell carcinoma [J]. *Curr Opin Oncol*, 2023, 35 (3) : 206-217.
- [36] Vlachostergios PJ. Resistance to pembrolizumab and axitinib in renal cell carcinoma: clinical and genomic evaluation [J]. *J Kidney Cancer VHL*, 2020, 7 (1) : 7-11.
- [37] Tran T, Blanc C, Granier C, et al. Therapeutic cancer vaccine: building the future from lessons of the past [J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41 (1) : 69-85.
- [38] Sönmez MG, Sönmez LÖ. New treatment modalities with vaccine therapy in renal cell carcinoma [J]. *Urol Ann*, 2019, 11 (2) : 119-125.

(收稿日期:2025-09-15)

(本文编辑:李昊阳)