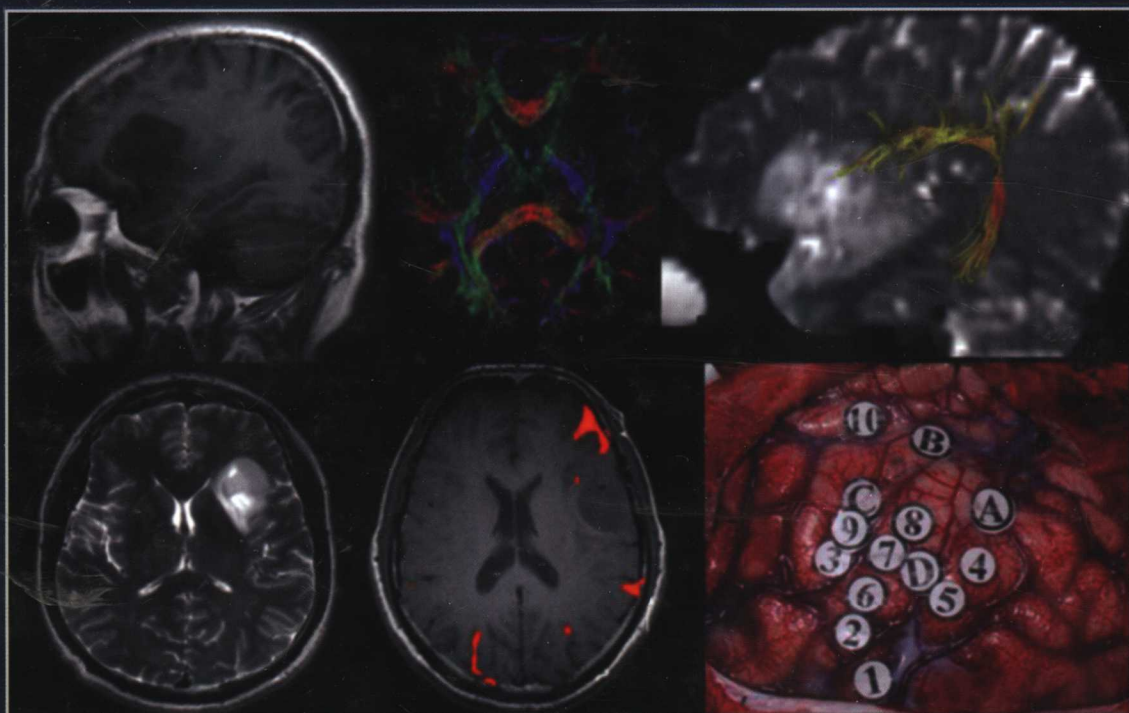
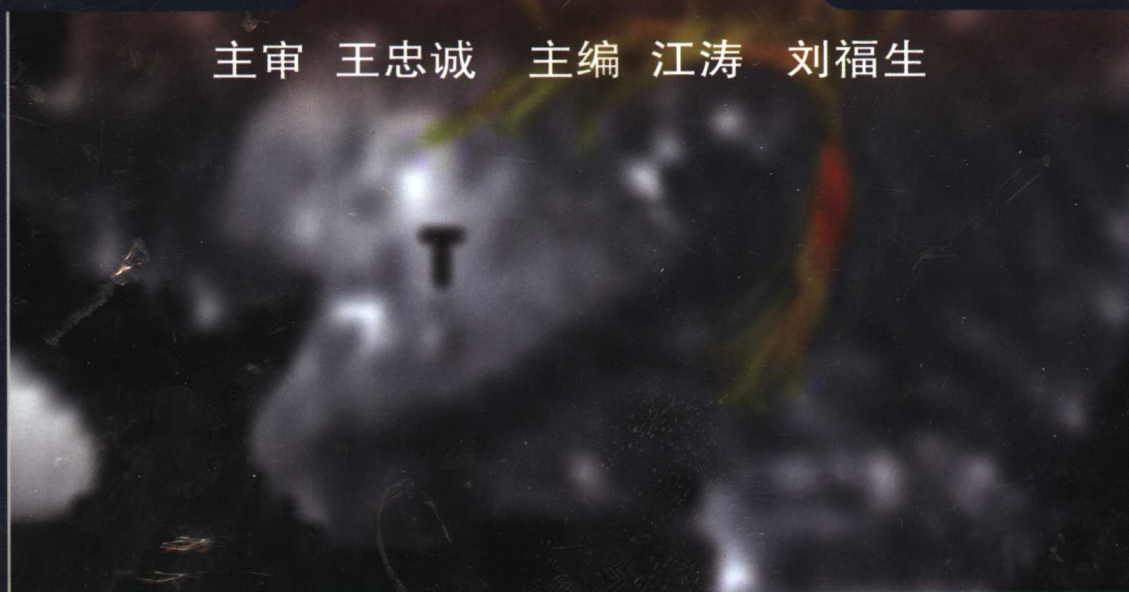




脑胶质瘤

主审 王忠诚 主编 江涛 刘福生



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

脑胶质瘤

主审 王忠诚

主编 江涛 刘福生

副主编 蒋传路 魏新亭 高之宪

编者 程化坤 程 灏 陈新忠 陈宝师 高之宪
谷喜音 韩如泉 江 涛 姜中利 蒋传路
刘福生 梁雄利 李少武 李桂林 李守巍
李子孝 乔 慧 邱晓光 魏新亭 魏希发
王德祥 王 蕾 王 孜 谢 坚 杨 冬
辛立平 袁 芳 姚红新 张 伟 张 忠
张鹏飞 宗 森

Wenbo Zhang (USA) Mingang Chen (USA)

Sonnya Song (USA) Yingjie Wei (USA)

Dunyue Lu (USA)

编写秘书 杨 冬 张 忠 宗 森



人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

脑胶质瘤/江涛等主编. —北京:人民卫生出版社,
2007.4

ISBN 978-7-117-08538-0

I. 脑… II. 江… III. 脑肿瘤:神经胶质瘤—研究
IV. R739.41

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 025158 号

脑 胶 质 瘤

主 编:江 涛 刘福生

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址:北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编:100078

网 址:<http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-67605754 010-65264830

印 刷:北京人卫印刷厂(铭成)

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:20

字 数:474 千字

版 次:2007 年 4 月第 1 版 2007 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-08538-0/R·8539

定 价:115.00 元

版权所有,侵权必究,打击盗版举报电话:010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)



江 涛

主编简介

江涛，男，1964年生人，博士，主任医师，哈尔滨人。1988年哈尔滨医科大学毕业，1991~1996师从哈尔滨医科大学神经外科研究所所长戴钦舜教授并获博士学位。1996~1998首都医科大学北京市神经外科研究所师从王忠诚院士从事颅底肿瘤手术入路与显微解剖研究博士后研究。2002~2004在美国Manderson Cancer Center 脑肿瘤研究中心，从事脑胶质瘤分子病理指导下的个体化综合治疗的博士后研究。现在北京天坛医院胶质瘤治疗中心工作并任主任，同时兼任北京市神经外科研究所神经分子病理室副主任。共发表论文50余篇，承担国家自然科学基金、卫生部课题基金、北京市科委基金、北京市卫生局基金、市委组织部优秀人才基金、北京市城市发展重大课题基金、北京市十百千人才基金。获得北京科技进步三等奖三次，现主要从事脑胶质瘤的临床与科研，研究方向脑胶质瘤分子病理指导下个体化综合治疗，分子靶向治疗。



刘福生

主编简介

刘福生，男，1965年生人，博士后，教授，山东日照人，1987年大学毕业，1993年师从山东医科大学神经外科张成教授获硕士学位。1996~1999年师从山东医科大学神经外科张庆林教授并获博士学位；1999~2001年首都医科大学北京市神经外科研究所师从王忠诚院士从事脑胶质瘤的免疫治疗的博士后研究，2002~2004年在美国国立卫生研究院（National Institutes of Health, NIH）师从Roscoe O.Brady教授（美国科学院院士，曾三次获诺贝尔奖提名）从事慢病毒载体基因治疗的研究，现在北京市天坛医院脑胶质瘤治疗中心工作，并任北京市神经外科研究所脑肿瘤研究中心主任，共发表论文近50余篇，承担国家自然科学基金2项，“八六三”子课题一项，北京市自然科学基金2项，山东省九五攻关课题一项，山东省卫生厅课题二项；获山东省优秀博士毕业生，省级科技进步一等奖一项，三等奖一项，教育部提名的国家科技进步二等奖一项；现主要从事脑胶质瘤临床与科研，研究方向脑胶质瘤的基因治疗。



王忠诚 院士

序 言

随着神经外科的发展，颅内各种良性病变都有达到治愈的可能，而胶质瘤特别是恶性胶质瘤的疗效仍难以令人满意。近年来，对胶质瘤基础研究的进展，改变了人们对胶质瘤治疗的传统观点，胶质瘤并非单纯手术能够治愈，需要综合放射治疗、化学治疗、基因治疗及免疫治疗等。本书作者是一批留学海外的学者，既具有临床经验，又具有科研经历，从事胶质瘤的临床与基础研究多年。本书介绍了目前胶质瘤的研究方向与临床应用，特别是胶质瘤的基础研究。本书共分九章，其中第二章阐述了功能区胶质瘤的手术与传统的手术不同，重点在于保护患者的神经功能，因此术前的综合评估及术中的功能监测势在必行。随着科技的发展，放射治疗能够使某些病人的肿瘤消退，但应注意其副作用。以往化学治疗并未受到重视，随着新的化学药物的出现，采用分子病理指导下的化疗方案有益于提高疗效。胶质瘤的基因治疗曾一度受到重视，但其疗效并未达到人们的期望，随着基因治疗载体的改善，靶点的筛选及转基因方法的改进，相信基因治疗将达到一个新的高度。免疫治疗是通过提高自体免疫功能达到治疗肿瘤的目的，也

序 言

是一个理想的方法。再有对干细胞的研究在未来的胶质瘤治疗中将占有一定的地位。希望本书的出版对我国胶质瘤的基础与临床研究能够有所借鉴。

由于水平有限，本书仅为抛砖引玉，书中难免有不足之处，恳切希望从事脑胶质瘤基础与临床的学者批评、指正。我们要努力提高脑胶质瘤的治疗水平，造福于病人。



中国工程院院士
北京市神经外科研究所所长
北京神经外科学学院院长
2006年10月

前 言

胶质瘤占颅内肿瘤的40%~45%，是颅内肿瘤中最难治愈的肿瘤。一直以来都是通过手术切除及放化疗辅助的综合治疗手段，但其治疗效果仍不尽人意。虽然近年来随着影像学的发展、手术技术的提高及分子生物学的发展，胶质瘤的治疗效果有了一定的提高，但仍有学者认为近20年来颅内恶性胶质瘤的治疗效果改善不明显。正因为众多学者在脑胶质瘤的临床治疗和基础研究方面都在进行不懈的努力，特别是在基础研究方面近年来进行的深入研究，为将来治愈胶质瘤打下了坚实的基础。而我国目前胶质瘤的研究由于资金和人员的限制，尽管临床病例较多但基础研究相对落后。近年来随着一批海外学者的归来，脑胶质瘤的基础研究有所改善，但仍不够系统化，未来脑胶质瘤的治疗突破有赖于人们对脑胶质瘤生物学特性的深入研究。基于此我们编著此书，希望能够对我国脑胶质瘤治疗的发展有所帮助。

我们于2004年9月在北京市神经外科研究所所长王忠诚院士、北京天坛医院的大力支持和领导下成立了我国第一个脑胶质瘤治疗中心，本中心有两个实验室，一个是服务于脑胶质瘤临床工作的分子病理实验室，另一个是从事脑胶

前言

质瘤免疫治疗和基因治疗的实验室。希望通过脑胶质瘤的综合治疗提高患者生存率，通过脑胶质瘤的基础研究进一步认识其生物学特性。本书得到了国家十一五计划“脑肿瘤的早期综合影像学诊断及疗效评估”项目支持。

本书围绕近年来有关脑胶质瘤基础与临床工作，包含了本中心新近开展的手术，全书共分9章，包括胶质瘤概述、手术治疗、放射治疗、化学治疗、临床治疗中的一般问题、特殊问题、基因治疗、免疫治疗、神经干细胞及前体细胞治疗脑胶质瘤，较系统地介绍了脑胶质瘤的临床与基础研究。由于脑胶质瘤的研究进展非常迅速，书中的某些观点难免有误，但我们的目的只有一个，即提高我国神经外科医师及科研工作者对胶质瘤的认识，进而造福于人类。

衷心感谢王忠诚院士在百忙中审阅了本书并为本书作序，王忠诚院士在本书的编写过程中多次提出宝贵的意见和建议，并将他六十余年脑胶质瘤的临床与科研成果、资料融入书中，以馈后生，再次深表谢意！

江 涛 刘福生

2006年10月于北京

目 录

第一章 大脑胶质瘤概述.....	1
第一节 大脑胶质瘤的研究现状.....	1
第二节 胶质瘤的分类.....	4
第三节 常见的胶质瘤.....	6
一、星形细胞瘤.....	7
二、分化良好的星形细胞瘤	10
三、脑干胶质瘤	10
四、纤维型星形细胞瘤	11
五、多形性黄色瘤型星形细胞瘤	11
六、间变性（分化不良型）星形细胞瘤	11
七、多形性胶质母细胞瘤	12
八、室管膜瘤	13
九、少突胶质细胞瘤	13
十、脉络丛乳头状瘤	15
十一、髓母细胞瘤	17
第四节 胶质瘤发生的基础研究	19
一、胶质瘤的致病因素	19
二、伴有脑胶质瘤的遗传性癌症综合征	26
第五节 胶质瘤神经分子病理及其在胶质瘤个体化综合治疗中的意义	27
一、信号传导通路	28
二、常用的神经分子病理检查项目及其临床意义	35
三、神经分子病理诊断的常用技术	41
四、神经肿瘤分子病理诊断应遵循的基本原则	44
第六节 基因的改变决定胶质瘤的发生、发展	46
第七节 不同人种胶质母细胞瘤的产生机制	49
第八节 胶质瘤与遗传性疾病	50
第九节 胶质瘤病理	54
第十节 胶质瘤分子标志物的研究进展	54
一、星形细胞瘤的分子标志物	55
二、少突胶质细胞瘤的分子标志物	55

2 目 录

三、室管膜细胞瘤的分子标志物	56
第十一节 儿童髓母细胞瘤的分子标志物	58
一、髓母细胞瘤与凋亡指数	58
二、髓母细胞瘤与 TrkC 和 c-myc mRNA 的表达对预后的判断	58
第十二节 判断化疗药物疗效的分子标志物	59
一、判断化疗药物治疗有效的分子指标——凋亡	59
二、判断化疗药物耐药的分子指标——细胞抗凋亡	63
三、凋亡信号分子在细胞药物耐药中的机制	67
第十三节 胶质瘤侵袭性的机制	69
一、恶性脑肿瘤沿脑脊液播散的解剖机制	69
二、临床上易发生脑脊液转移的恶性脑肿瘤	72
三、胶质瘤局部侵袭性生长的分子病理机制	74
第十四节 脑转移癌的分子病理机制	80
第二章 胶质瘤的手术治疗	86
第一节 胶质瘤的围手术期管理	86
一、幕上胶质瘤	86
二、幕下胶质瘤	102
第二节 现代神经影像新技术在胶质瘤中的应用	108
一、传统神经影像与胶质瘤	108
二、诊断、治疗和随访的 MRI 新技术	108
第三节 胶质瘤术中唤醒麻醉技术	135
一、概述	135
二、术中唤醒麻醉的适应证和禁忌证	136
三、麻醉前访视与麻醉前准备	137
四、术中唤醒麻醉的方法与实施	141
五、唤醒麻醉的术中监测	153
六、术中唤醒麻醉的并发症及其防治	159
第四节 胶质瘤的手术切除技术	166
一、功能区胶质瘤的手术切除技术	166
二、额、颞叶胶质瘤的手术切除技术	186
三、丘脑胶质瘤的手术切除技术	188
四、岛叶胶质瘤的手术切除技术	192
五、位于或毗邻中央前回下肢区胶质瘤的手术切除技术	204
六、侧脑室三角区胶质瘤的手术切除技术	206
第三章 胶质瘤的放射治疗	210
第一节 放射治疗的作用机制	210
第二节 放射治疗技术	210

一、放疗前准备·····	211
二、放疗时机的选择·····	211
三、照射方式的选择·····	212
四、照射靶区和剂量分割·····	214
五、放疗时的综合治疗·····	214
第三节 常见胶质瘤的放疗·····	215
一、毛细胞型星形细胞瘤·····	215
二、室管膜下巨细胞型星形细胞瘤·····	215
三、原浆型星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤·····	215
四、多形性黄色星形细胞瘤、肥胖型星形细胞瘤·····	215
五、恶性胶质瘤·····	215
六、室管膜肿瘤·····	216
七、原始神经外胚层肿瘤和髓母细胞瘤·····	216
八、中枢神经细胞瘤·····	216
第四节 放射损伤·····	217
第四章 胶质瘤的化学治疗·····	219
第一节 大脑胶质瘤化学治疗的一般原则·····	219
第二节 常用的胶质瘤化学治疗药物·····	220
第三节 合理应用胶质瘤化学治疗药物·····	220
一、亚硝基脲类药物·····	221
二、甲基苄肼和卡巴咪唑·····	221
三、铂类化合物·····	222
四、长春新碱类药物·····	222
五、鬼臼乙叉甙类药物·····	222
六、紫杉烷类药物·····	222
七、拓扑异构酶抑制剂·····	222
第四节 化疗药物的毒性反应及并发症的处理·····	223
一、一般毒性反应及处理·····	223
二、特异性器官毒性反应及处理·····	224
第五节 脑组织形态学与生理学对化学药物治疗的影响·····	225
一、血脑屏障·····	225
二、药物传输系统·····	225
三、细胞动力学·····	226
四、其他影响因素·····	226
第六节 化学治疗·····	226
第七节 胶质瘤化学治疗的未来方向·····	227
一、开发胶质瘤的有效治疗药物·····	227
二、动脉内给药与提高血脑屏障的通透性·····	227

4 目 录

三、超大剂量给予化学治疗与骨髓救治·····	228
四、预测化学治疗的敏感性与药物抵抗性·····	229
五、提高胶质瘤整体治疗的疗效·····	229
六、低级别胶质瘤的化学治疗·····	229
第五章 胶质瘤临床治疗中的一般问题·····	232
第一节 低级别胶质瘤的治疗·····	232
一、低级别胶质瘤的病理分类·····	232
二、低级别胶质瘤的手术治疗·····	238
第二节 复发胶质瘤的治疗·····	239
一、复发低级别胶质瘤的治疗·····	239
二、复发恶性胶质瘤的手术价值·····	240
三、胶质瘤的假性复发·····	242
第三节 儿童胶质瘤·····	242
一、儿童幕上胶质瘤·····	242
二、儿童视觉传导前路胶质瘤·····	244
三、儿童脑干胶质瘤·····	244
四、儿童小脑星形细胞瘤·····	244
五、儿童脊髓星形细胞瘤·····	244
第六章 胶质瘤临床治疗中的特殊问题·····	247
第一节 胶质瘤的自然病程与治疗的挑战·····	247
第二节 胶质瘤治疗的预后评价·····	249
第三节 胶质瘤患者的临终关怀问题·····	250
第四节 胶质瘤患者术后常见并发症与防治·····	250
一、深静脉血栓·····	250
二、肺栓塞·····	251
三、深静脉血栓、肺栓塞的预防与治疗·····	251
四、脑膜炎·····	253
五、脑脓肿·····	254
六、癫痫·····	254
七、化学治疗与发热及中性粒细胞减少·····	257
第七章 脑胶质瘤的基因治疗·····	259
第一节 胶质瘤的基因治疗靶基因·····	259
第二节 胶质瘤的分子标志和分子靶点·····	260
一、低级别胶质瘤的靶点·····	260
二、间变性星形细胞瘤的靶点·····	261
三、多形性胶质母细胞瘤的靶点·····	262

第三节 原发性或继发性多形性胶质母细胞瘤的基因特点	263
第四节 多分子靶点治疗	264
第五节 目前脑胶质瘤的基因治疗方法	264
一、逆转录病毒介导的 HSV-Tk/GCV 基因治疗多形性胶质母细胞瘤	264
二、腺病毒介导的 HSV-Tk/GCV 基因治疗复发性脑胶质瘤	265
三、腺病毒介导 P53 基因治疗	265
四、腺病毒作为裂解病毒体(病毒治疗)治疗脑胶质瘤	267
五、细胞因子免疫基因治疗胶质瘤	269
六、HSV-1Tk-IL-2/GCV 修饰的逆转录病毒治疗复发胶质母细胞瘤	269
七、HSV-1 载体修饰的病毒治疗胶质母细胞瘤	269
八、脂质体作为治疗胶质瘤的抗癌输送分子	270
第六节 基因治疗的影像学改变	270
一、MRI 确定肿瘤的部位和观察治疗效果	270
二、基因标记实验	272
三、PET	272
第七节 基因治疗临床实验的研究进展	273
一、非病毒载体系统	273
二、病毒载体	273
第八章 胶质瘤的免疫和免疫治疗	276
第一节 基础免疫学	276
第二节 中枢神经系统的免疫学	278
第三节 胶质瘤的免疫生物学	279
第四节 胶质瘤的免疫治疗	280
第五节 免疫治疗的新策略	282
一、免疫基因治疗疫苗	282
二、局部免疫基因治疗	283
三、其他新的免疫治疗策略	283
四、新的免疫治疗策略的临床应用	284
第六节 结论	284
第九章 神经干细胞及前体细胞治疗脑胶质瘤的研究	286
第一节 应用细胞进行靶治疗概况	286
第二节 神经干细胞及前体细胞治疗脑胶质瘤	287
一、原发性前体细胞与永生化前体细胞	287
二、永生化神经干细胞的迁移及整合效率	288
第三节 结论	289

6 目 录

附录 1 神经分子病理简要手册	291
附录 2 北京天坛医院脑肿瘤化疗技术临床指南	293
附录 3 WHO 抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准	300
附录 4 实体瘤的疗效标准 WHO 通用评价方法	302
附录 5 脑胶质瘤化疗观察表	303
附录 6 KPS 评分表	304

第一章

大脑胶质瘤概述

第一节 大脑胶质瘤的研究现状

脑胶质瘤是一种最常见的颅内肿瘤，约占脑肿瘤半数以上。根据我国的资料，胶质瘤发病年龄有两个相对高峰期，分别为11~20岁和31~40岁，第二个高峰期后随着年龄的增长发病率明显下降。肿瘤多呈浸润性生长，手术不易全切，治疗效果差。在全身肿瘤中恶性胶质瘤5年死亡率仅次于胰腺癌和肺癌，居第3位，5年生存率不足5%。近20年来胶质瘤的疗效及预后无明显改善，故寻求有效的治疗措施刻不容缓，但必须解决的关键问题是明确胶质瘤的发病机制。已知胶质瘤发生、发展的根本原因是无限增殖和凋亡抑制，对细胞增殖及凋亡调控紊乱的不断深入研究是近10年来胶质瘤的重要进展之一，为进一步深入探讨胶质瘤发病的分子机制提供了重要启示。

胶质瘤患者的预后与病理分级有密切关系，对恶性胶质瘤（malignant glioma）即使采取了各种治疗手段其存活期还是以周为单位计算。低级别胶质瘤（low-grade glioma）在病理上近于良性，侵袭性（aggressive behavior）较小。即便如此50%的患者存活期不超过5年，肿瘤将从恶性程度较低的胶质瘤发展到恶性程度较高的胶质瘤，最后患者几乎均死于肿瘤复发（recurrence）、局部扩散（local extension）、局部侵袭（local invasion）。尽管目前在临床上可以采用手术切除（surgery）、放射治疗（radiotherapy）、化学治疗（chemotherapy）等成熟技术及正在进行临床研究的基因治疗（gene therapy）、免疫治疗（immunotherapy）等，但总的治疗效果并不理想。本书对胶质瘤的治疗进行回顾分析，探讨几十年来尤其是近几年来各种新的诊断与治疗方法以及胶质瘤的未来治疗方向。

中枢神经系统的胶质由起源于外胚层（ectoderm）的星形胶质细胞（astrocyte）、少突胶质细胞（oligodendrocyte）、室管膜细胞（ependyma）和起源于中胚层（mesoderm）的小胶质细胞（microglia）组成。严格来讲，神经小胶质细胞因起源于中胚层，并不是真正的胶质。胶质细胞在中枢神经系统起支持、营养、传导、代谢等作用，胶质细胞也是构成血脑屏障（blood-brain-barrier）的重要组成部分。神经胶质始祖细胞分化为：星形细胞（图1-1）、少突细胞（图1-2）、室管膜细胞（图1-3），这些细胞终生保留着分裂能力。

施万氏细胞（schwann cells）是周围神经系统的少突细胞，在脑内部分合成髓磷脂（myelin），这也是前庭神经发生胶质瘤的病理学基础。

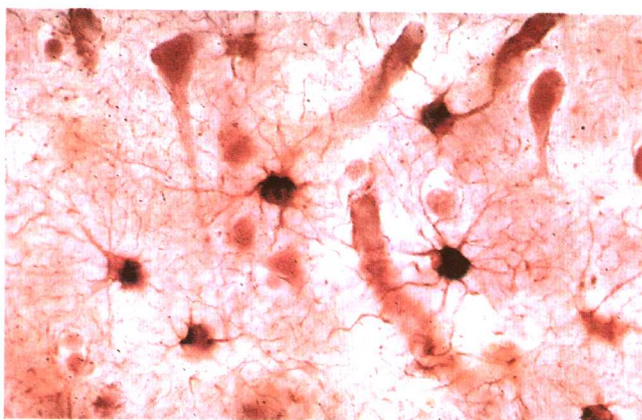


图 1-1 星形细胞

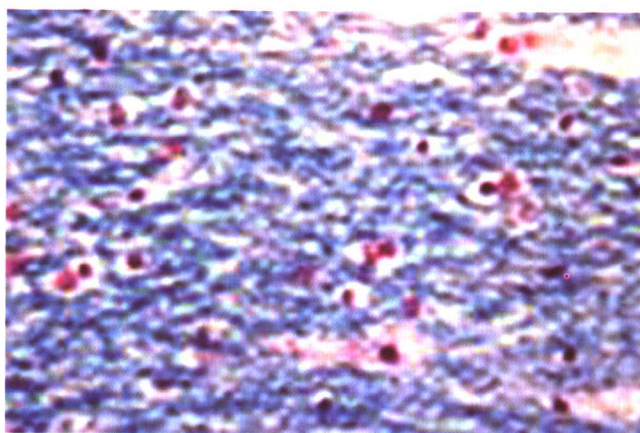


图 1-2 少突细胞

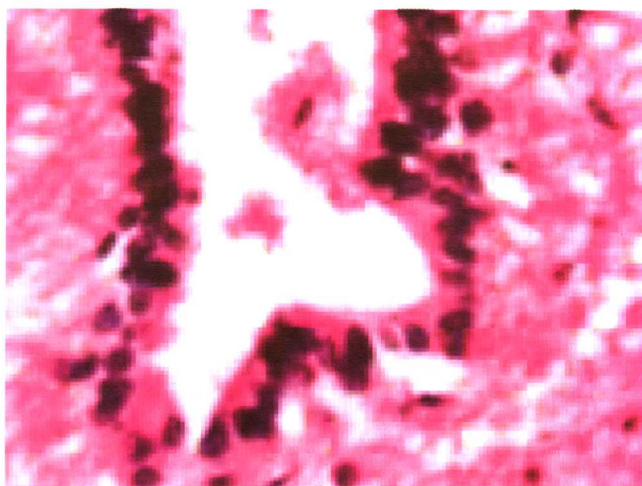


图 1-3 室管膜细胞