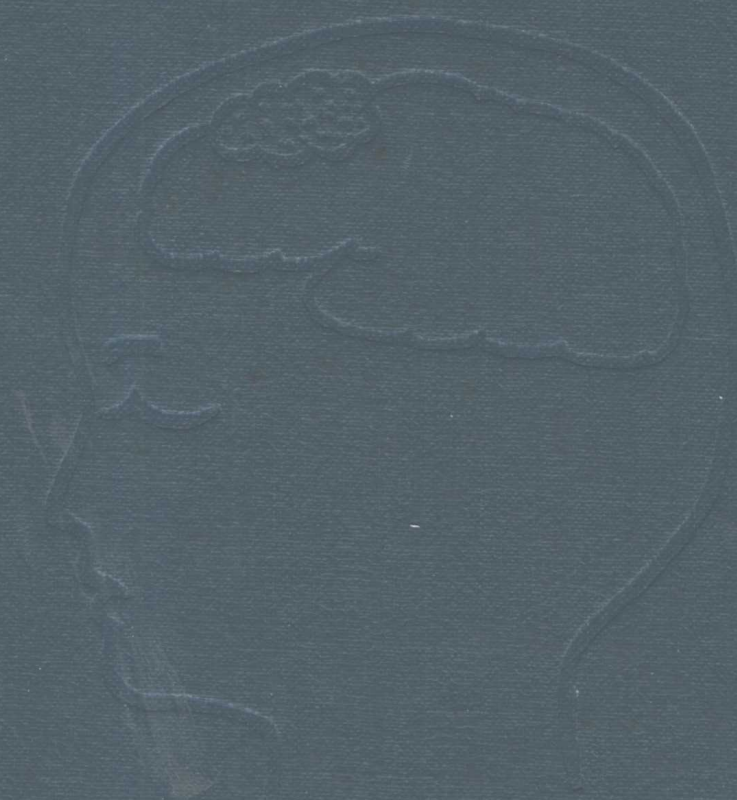


罗世祺 主编

儿童颅内肿瘤

Intracranial Tumor in Children



人民卫生出版社

儿童颅内肿瘤

主 编 罗 世 祺

编 者

戴建平 李德泽 罗 麟 罗世祺
韩一芳 侯永进 董京飞 裴 更

人 民 卫 生 出 版 社

Y2118

(京)新登字 081 号



儿童颅内肿瘤

罗世祺 主编

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

人民卫生出版社胶印厂印刷
新华书店北京发行所发行

787 × 1092 毫米 16 开本 22 $\frac{3}{4}$ 印张 4 插页 529 千字
1992 年 4 月第 1 版 1992 年 4 月第 1 版第 1 次印刷
印数: 00 001—4 600

ISBN 7-117-01654-X/R·1655 定价: 20.00 元

〔科技新书目 260 — 224 〕

序

中华人民共和国成立40余年来，年轻的神经外科在党和政府的大力支持下、在医护人员的共同努力下取得了令人瞩目的进展，对于比较常见的颅脑损伤、颅内肿瘤和脑血管疾病的诊治上已达到国际先进水平，在总结临床经验和实验研究的基础上国内同道们已发表学术论文数千篇，也出版过许多神经外科学方面的著作。

儿童颅内肿瘤的患病率仅次于白血病而居儿童期肿瘤的第二位，而作为神经外科一个分支的小儿神经外科在我国仍属薄弱环节，不少颅内肿瘤患儿曾被误诊，有的甚至失去治疗时机。在科学日趋专门化的今天，国外在儿童神经外科专业方面做了大量工作，一些国家出版了不少专著。早在70年代末我科白广明副教授曾计划撰写一本小儿神经外科的书籍，可惜因于1979年不幸病逝而未能如愿。曾多年跟随其工作的罗世祺（现为神经外科教授）在繁忙的工作中抽出时间，和有关医生一起总结了30余年来2000例儿童颅内肿瘤的治疗经验，参考了大量国内外文献，对儿童颅内肿瘤的临床特点作了详细的介绍，填补了我国这一医学领域的空白。本书的问世对有一定临床经验的神经外科医师在这类疾病的诊治上会有很大帮助，同时对神经内科、儿科及放射科医师在疾病的诊断及鉴别诊断上也会有所裨益。在此希望国内同道们能热情地给予批评和指正，以使本书今后再版时更臻完善。

北京市神经外科研究所所长

王 忠 诚

1990年12月7日

前 言

儿童颅内肿瘤是儿童期最常见的肿瘤之一，但至今我国尚无一本关于小儿神经外科的专著，并且国内仅北京天坛医院有独立的儿童神经外科病房，鉴于多数医务人员对儿童颅内肿瘤缺乏足够的知识，以致近1/4的患儿来诊时因未获得及时而正确的诊断而延误到疾病的晚期，为此作为专业医务工作者深感遗憾，当然，患儿家长也十分痛心。我国最早从事儿童神经外科专业的白广明副教授早在10余年前就计划与笔者共同编写一本儿童神经外科学，但因其不幸于1979年病逝而未能如愿，这对神经外科特别是儿童神经外科事业是一个很大的损失。白广明副教授在病危时嘱咐笔者早日列出编写计划和尽快动笔，10余年来一直铭记在心，但由于工作繁忙而始终未能完成，对此深感内疚。我院30余年来经手术和病理证实的15岁以下的儿童颅内肿瘤已超过2000例，在诊治过程中积累了不少经验和教训，这不仅在亚洲，甚至在上世界上也是罕见的。为了使神经外科专业医务人员在诊治本病时少走弯路，为了使更多的患儿得到及时诊断和恰当的治疗，为了完成白广明老师的遗愿，我们克服了种种困难利用大量业余时间写出了《儿童颅内肿瘤》一书，以填补这一分支学科的空白。本书共23章，含总论及各论两部份，在各论中我们以肿瘤的性质及部位排列，在某些章节又突出某年龄组的特点，全书共约370千字，附有照片272张及一些图表。书中尽可能收集国内外有关文献列在每章后面供大家参考，以期对神经外科及儿科医师们有所帮助。但由于作者经验所限，书中会有不少不到之处，因此衷心地希望神经外科的同道们对本书的内容予以批评指正，以使我们今后的工作不断地改进和提高。

书中病理部份由北京市神经外科研究所的罗麟主任、放射学中的CT及MRI部份由戴建平副院长撰写，照片大部份是由天坛医院及研究所照像室的同志制作，全文由研究所吴中学医学博士及我科的柳国良主治医师作了仔细地校对，神经外科许多医护人员参加了资料的统计和抄写，尤其吴震医师承担了本书定稿后的抄写任务，谨此一并致以谢意。

罗世祺

1990. 11. 30

于北京天坛医院

目 录

第一篇 总论	1
第一章 儿童颅内肿瘤概述	1
第二章 儿童颅内肿瘤的临床特点	15
第三章 儿童颅内肿瘤的治疗及预后	38
第二篇 各论	60
第四章 颅咽管瘤	60
第五章 髓母细胞瘤	90
第六章 小脑星形细胞瘤	105
第七章 后颅凹室管膜瘤	118
第八章 大脑半球胶质瘤	134
第九章 颅内脑膜瘤和脑膜肉瘤	156
第十章 脉络丛乳头状瘤	169
第十一章 视神经胶质瘤	175
第十二章 鞍上生殖细胞瘤	185
第十三章 垂体腺瘤	192
第十四章 颅内结核瘤	204
第十五章 颅内上皮样囊肿及皮样囊肿	210
第十六章 颅骨原发性肿瘤	217
第十七章 脑干肿瘤	230
第十八章 松果体区肿瘤	249
第十九章 丘脑肿瘤	276
第二十章 侧脑室肿瘤	286
第二十一章 第三脑室前部胶质瘤	296
第二十二章 婴幼儿颅内肿瘤	301
第二十三章 不常见的儿童颅内肿瘤	310
第一节 听神经瘤	310
第二节 第三脑室胶样囊肿	316
第三节 颅内脊索瘤	320
第四节 颅内原发性黑色素瘤	327
第五节 颅内原发性恶性淋巴瘤	331
第六节 血管网织细胞瘤	336
第七节 结节性硬化与颅内肿瘤	341
第八节 颅内原发肉瘤	346
第九节 颅内脂肪瘤	350
第十节 颅内转移瘤	354

第一篇 总 论

第一章 儿童颅内肿瘤概述

现代医学科学的主要标志之一是学科分支的精细化、多学科间的相互交叉及边缘科学的不断出现。这种精细的学科分支使人们能更为详尽地去探索人类疾病的奥秘,同时使医学科学的发展不论在深度和广度上都有了突破性的进展。神经外科学是一门较为新兴的临床科学,尽管早在17世纪人们就对颅骨和神经系统的结构有了初步认识,但其真正发展是从上个世纪开始的。Cushing (1869~1939) 和 Dandy (1886~1946) 对临床神经外科做出了重大贡献,他们的工作是现代神经外科之重要里程碑。儿童神经外科学作为神经外科的重要分支,其起步是较晚的。1954年 Ingraham 和 Matson⁽¹⁹⁾ 写出了第一本权威性的儿童神经外科学,成为儿童神经外科的先驱。1969年 Matson⁽¹⁰⁾ 对该书进行了修改和增补而再版,他本人对儿童神经外科疾病的治疗作出了巨大贡献,至今颅咽管瘤的手术治疗水平还不能与他相比。不幸他在该书出版后不久病逝。1982年美国 and 加拿大的神经外科专家共同撰写了一本儿童神经外科的专著(即 Pediatric Neurosurgery G & S 1982)。这些书都被看成当今儿童神经外科疾病诊治的宝贵资料。我院1960年建立国内第一个也是至今唯一的儿童神经外科专业病房,对儿童颅内肿瘤、颅脑损伤、脊髓肿瘤血管病和先天性疾病等诊治作了大量工作,也发表过一些论文,但至今我国尚无儿童神经外科疾病治疗的专著。本书将对2000例儿童颅内肿瘤的治疗经验做一总结。为了增加大家对疾病的认识,我们尽可能参考国内外文献,希望对临床工作者在诊治本类疾病时有所帮助。

【患病率】

儿童肿瘤中颅内肿瘤的发病率是相当高的,仅次于白血病而居儿童期肿瘤的第二位。人群发病率达2~5/10万人口/年,美国明尼苏达的 Schoenberg⁽⁸⁾ 统计达5.01/10万人口/年。Stern统计2808例儿童尸体解剖结果发现62例颅内肿瘤,占2.2%⁽⁹⁾。在全年龄组颅内肿瘤中儿童期患病占15~20%^(10,11,15),占15岁以下年龄组全身各类肿瘤的40~50%,远远高于成人发病率^(1,2,4,6,8)。1985年我国六城市居民神经系统疾病流行病学调查资料⁽¹²⁾中脑瘤的发病率为32/10万人口。据此每年将有32万左右脑瘤患者,按我院儿童脑瘤所占比例可推测每年我国将有近5万儿童颅内肿瘤患者出现。

我院34年(1955~1989)中共收治经病理证实的颅内肿瘤13278例,其中儿童(15岁以下)占2000例,占全年龄组颅内肿瘤总数的15.1%。

【年龄与性别】

儿童时期各年龄均可发生颅内肿瘤,不同类型肿瘤其好发年龄有一定差异。Ohta⁽¹³⁾ 1977年收集世界各国文献发现年龄最小的脑瘤患儿是死产(Stillborn),统计共28例,初生时已患脑瘤者33例,因而他将其称为“先天性脑瘤”。此外还可见有新生儿期颅内肿瘤的个案报告^(16~18)。多数作者认为儿童脑瘤的好发年龄在10岁以前^(10,14)。Ingraham⁽¹⁹⁾ 指出儿童颅内肿瘤的高发年龄在5~8岁。并发现在该年龄区段之前,随年龄增加儿童

脑瘤发病率增加，而在此年龄区段之后则随年龄增加而减少。

肿瘤类型与年龄亦有关^(1,20)。如1岁以内婴儿以侧脑室和第三脑室肿瘤多见，学龄前儿童则以先天性肿瘤及松果体肿瘤多见，10岁以后各类胶质瘤和血管母细胞瘤多见。

我们2000例儿童颅内肿瘤的年龄分布如图1-1。其中年龄最小的为4个月(室管膜瘤)；0~3岁婴幼儿发病较少，共165例(占总数8.3%)，这与婴幼儿脑瘤常被遗漏或未就诊有关；年龄在6岁以上者发病较高(80.4%)。

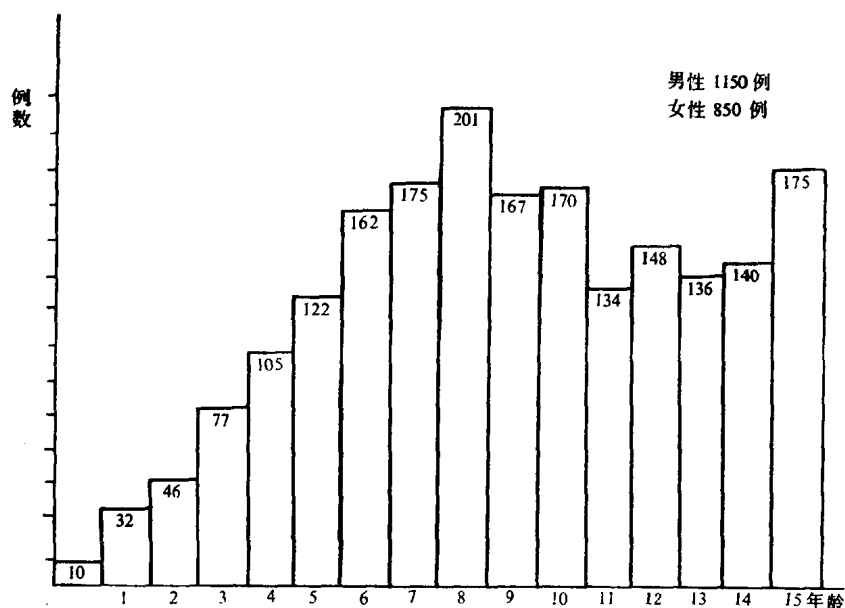


图1-1 儿童颅内肿瘤年龄分布(2000例)

儿童颅内肿瘤的总性别分布大致相等。但Bruno⁽¹⁾认为0~10岁年龄组男性稍多于女性，男：女为1.2：1，而在10~15岁则女性稍多于男性(1.1：1)。Jackson⁽¹¹⁾资料分析儿童颅内肿瘤男性占53.5%，女性占46.5%。Ingraham⁽¹⁹⁾分析与上述分布基本相似。但多数作者认为这仅反映了正常人群的性别分布，无临床意义^(3,5,9)。

此外，性别分布与肿瘤的部位和组织学类型亦有关⁽²⁰⁾。男性患儿以松果体区肿瘤，脉络丛乳头状瘤和畸胎瘤多见。髓母细胞瘤、室管膜瘤和垂体区肿瘤亦以男性相对多见。女性多见的有鞍上生殖细胞瘤等。

本组2000例儿童脑瘤中男性占1150例(57.5%)，女性850例(42.5%)，男：女为1.4：1，男性稍多于女性。

【肿瘤部位及肿瘤类型】

成人颅内肿瘤的70~75%在幕上，而儿童幕下肿瘤稍占多数^(10, 24, 25, 26, 28)。这是成人与儿童颅内肿瘤的两个显著差别之一。儿童颅内肿瘤多位于中线，这与其多来源于胚胎残余组织有关。综合文献儿童颅内肿瘤幕上下分布如表1-1。

Jackson⁽¹¹⁾认为儿童颅内肿瘤以幕下多见与几个因素有关。首先成人多见的脑膜瘤以幕上多见，而儿童脑膜瘤十分少见，其次儿童髓母细胞瘤发病率高(将近1/5)，而其部位以幕下占绝对优势。成人患髓母细胞瘤则十分罕见。

表 1-1 儿童颅内肿瘤幕上、下分布

作 者	(年代)	年龄组 (岁)	总例数	幕上肿瘤 (%)	幕下肿瘤 (%)
Ingraham (19)	(1954)	0 ~ 12	313	40	60
Jackson (11)	(1959)	0 ~ 15	273	48	52
Slooff (21) *	(1966)	0 ~ 15	1891	45	55
Lavoine (21)	(1969)	0 ~ 16	261	43	57
Koos (22)	(1971)	0 ~ 16	700	50	50
Bruno (1)	(1982)	0 ~ 16	1350	44	56
本组	(1989)	0 ~ 15	2000	53.2	46.8

* Slooff为综合统计资料

本组 2000 例儿童颅内肿瘤部位分布如表 1-2 所示。幕上肿瘤共计 1064 例, 占 53.2%; 而幕下 936 例, 占 46.8%; 与国外报告不尽相同。幕下肿瘤较少的原因可能与本组颅咽管瘤发病较国外文献报告为高有关。

总之, 儿童颅内肿瘤幕上多位于第三脑室前或后部及大脑半球, 幕下肿瘤则多位于第四脑室, 小脑蚓部及小脑半球, 成人常见的桥脑小脑角肿瘤在儿童极为罕见⁽³³⁾。

儿童颅内肿瘤的组织学类型与成人有明显差异。成人较为多见的脑膜瘤、垂体瘤和听神经瘤在儿童极为少见, 而神经胶质瘤占儿童颅内肿瘤的 70~86%, 远远高于成人胶质瘤的发病 (45% 左右)^(20, 29~32, 75)。不同作者统计儿童颅内肿瘤中胶质瘤所占比例如表 1-3。

在上世纪末和本世纪初儿童颅内肿瘤以颅内结核瘤最多见, 早年统计可占儿童颅内肿瘤的 50% 左右⁽¹⁹⁾。由于医学科学的发展, 生活水平和卫生水平不断提高, 颅内结核瘤的发病逐年下降, 现在一般统计占颅内肿瘤的 1% 左右。

表 1-3 儿童颅内肿瘤中胶质瘤构成

作者	(年代)	总例数	胶质瘤例数	%
Smith (31)	(1942)	100	86	86
Keith (25)	(1949)	427	359	84
Walker (32)	(1949)	100	78	78
Cuneo (29)	(1953)	83	58	70
Ingraham (19)	(1954)	313	250	80
Matson (23)	(1969)	750	585	78
本组	(1989)	2000	1364	68

表 1-2 儿童颅内肿瘤的部位分布 (2000 例)

肿瘤部位	例数	%
幕上		
大脑半球	351	17.6
侧脑室	63	3.2
第三脑室 (前部及后部)	262	13.1
视丘	62	3.1
鞍区	275	13.8
其它 (底节及透明隔等)	51	2.6
幕下		
小脑半球	192	9.6
小脑蚓部	274	13.7
第四脑室	389	19.5
桥脑小脑角	28	1.4
脑干	53	2.7

其它儿童多见的肿瘤还有颅咽管瘤、生殖细胞瘤和畸胎瘤等。Matson⁽¹⁰⁾对 750 例儿童颅内肿瘤分析, 患病率占前五位的是: 星形细胞瘤 I~II 级占 26.9%, 髓母细胞瘤占 18.5%, 脑干胶质瘤占 9.5%, 颅咽管瘤占 9.1%, 室管膜瘤占 8.8%。Bruno⁽¹⁾综合几家报告统计儿童几种常见颅内肿瘤患病率 (表 1-4), 而这些肿瘤在成人均少见。颅内转

移癌成人多见，而在儿童期极为罕见。本组2000例儿童颅内肿瘤幕上、下及组织学类型分布如表1-5,图1-2表示各类肿瘤所占的比例。

此外，我们将2000例儿童颅内肿瘤的几种主要类型与成人相对应比较(表1-6)，可见患病率方面的明显差异。

成人与儿童颅内肿瘤患病率较大差异表现在脑膜瘤、垂体腺瘤、神经鞘瘤、神经纤维瘤、颅咽管瘤和髓母细胞瘤。

表1-5 儿童颅内肿瘤的病理性质及幕上下分布(2000例)

肿瘤性质	幕上	幕下	合计	%
星形细胞瘤Ⅰ~Ⅱ级	196	231	427	21.3
多形胶质母细胞瘤	89	16	105	5.3
室管膜瘤	87	176	263	13.1
髓母细胞瘤	0	370	370	18.5
少枝胶质细胞瘤	47	3	50	2.5
混合性胶质瘤	49	15	64	3.2
神经节细胞瘤	9	4	13	0.7
脉络丛乳头状瘤	15	8	23	1.2
其他(低分化胶质瘤等)	13	36	49	2.4
生殖细胞瘤	73	1	74	3.7
垂体腺瘤	16	0	16	0.8
颅咽管瘤	329	3	332	16.6
脑膜瘤及脑膜肉瘤	44	17	61	3.1
听神经瘤	0	8	8	0.4
血管网织细胞瘤	2	11	13	0.7
上皮样囊肿及皮样囊肿	9	12	21	1.1
畸胎瘤	34	1	35	1.7
松果体细胞瘤	9	0	9	0.5
胶样囊肿	2	0	2	0.1
黑色素瘤	6	0	6	0.3
恶性淋巴瘤	7	2	9	0.5
脊索瘤	2	2	4	0.2
结核瘤	13	19	32	1.6
肉瘤	7	1	8	0.4
转移癌	2	0	2	0.1
其他(血管外膜细胞瘤等)	4	0	4	0.2
合计	1064	936	2000	100

表1-4 几种儿童常见颅内肿瘤的患病情况⁽¹⁾

肿瘤类型	Walker	Bruno	世界范围调查	区域性分布
小脑星形细胞瘤	20	12~17	26~38	15(日本)
髓母细胞瘤	18	13~17	14~25	11(非洲)
室管膜瘤	8	3~7	9~11	19(印度)
				18(非洲)
颅咽管瘤	5	6~9	6~9	16(日本)

从表1-5可见，儿童胶质瘤占儿童颅内肿瘤的68.2%，远远高于成人胶质瘤患病率(41.4%)。本组颅咽管瘤儿童患病率(16.6%)较欧美文献报告(7~13%)稍高。

此外，世界范围统计还发现儿童颅内肿瘤病理类型与人种亦有关，如北美多见小脑星形细胞瘤和髓母细胞瘤，非洲和日本多见松果体瘤和颅咽管瘤，印度以室管膜瘤多见，白种人患髓母细胞瘤的比例(14~15%)高于黑人(4.5~11%)^(1,3,7,79)。

【脑瘤的生化及免疫】

脑瘤细胞与其他肿瘤细胞一样具有杂合性，具有不同的生物学特征，包括核型方式、增长率、代谢、免疫及对化疗药物的易感性等。这种差异不仅存在于不同肿瘤之间，也在同一种肿瘤的不同细胞亚群中存在⁽⁸⁰⁾。

脑肿瘤的生化特点以胶质瘤最为典型，主要表现为糖酵解率增加，呼吸率下降，糖原和脂多糖含量增加、磷脂、糖脂减少，蛋白酶、肽酶及溶酶体活性增加及核酸代谢增加等。较为特异的

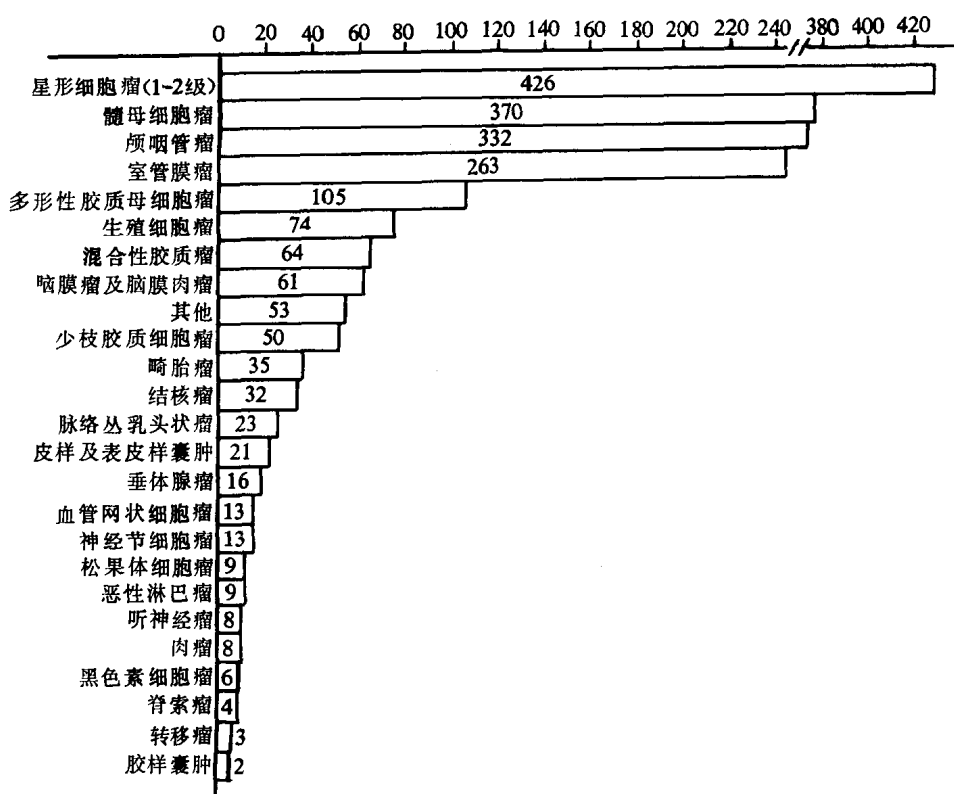


图 1-2 2000例儿童颅内肿瘤组织学类型分布情况

变化包括环核苷酸的调控和多胺的形成^(81~83)。此外尚有瘤细胞表面抗原变化和体液免疫等^(84, 85)。

糖酵解变化是脑瘤和其他实体瘤所共有的，脑瘤细胞糖酵解一般速率是增加，从而使乳酸生成增加。这一特点在低分化、迅速生长的肿瘤更为突出。Dichiro⁽⁸⁶⁾研究6例

表 1-6 颅内肿瘤不同年龄及组织类型分布 (13278例)

肿 瘤 类 型	全年龄组		成人 (11278)		儿童 (2000)	
	例数	%	例数	%	例数	%
胶质瘤	5380	40.5	4673	41.4	1364	68.2
脑膜瘤	2324	17.5	2263	20.1	61	3.1
垂体腺瘤	1648	12.4	1629	14.4	19	1.0
神经鞘瘤及神经纤维瘤	1113	8.4	1105	9.8	8	0.4
颅咽管瘤	705	5.3	373	3.3	332	16.6
髓母细胞瘤	395	3.0	25	0.2	370	18.5
生殖细胞瘤	128	1.0	54	0.5	74	3.7
室管膜瘤	544	4.1	299	2.7	245	12.3
脉络丛乳头状瘤	73	0.6	52	0.5	21	1.1
脊索瘤	101	0.8	97	0.9	4	0.2
结核瘤	126	1.0	93	0.8	33	1.7

胶质瘤的局部脑代谢率(LCMR),发现恶性胶质瘤糖的摄取量增加,而I~II级星形细胞瘤较正常组织稍低。可见LCMR变化是随肿瘤恶性程度的增加而增加。

正常脑细胞呼吸商(RQ)和 CO_2/O_2 比值均为1.0,与正常比较胶质瘤氧耗约为正常的10~25%,RQ为正常的70~80%。这一糖酵解加快的原因目前认为是酵解调节酶的活性加强。有实验表明糖酵解的限速酶己糖激酶和磷酸果糖激酶活性在恶性胶质瘤明显增加。

葡萄糖除供给组织细胞能量外可转化成核糖而成为核酸的前体,脑瘤特别是恶性胶质瘤细胞有这一生化途径中间产物的增加,说明这一变化过程在肿瘤细胞更为活跃。

还有实验发现儿童脑瘤细胞中丙酮酸激酶的胚胎型同工酶有位移,这种位移与肿瘤的恶性程度有关。

鉴于糖酵解亦存在于正常细胞,故肿瘤细胞的糖酵解加强可能继发于其他变化,如核酸合成增加,以满足快速的细胞分裂。

综上述脑瘤细胞的糖酵解加强的变化更类似于胚胎脑的糖代谢方式,因而可以解释在一定程度上胶质瘤特别是恶性胶质瘤对缺血缺氧的耐受性较高的原因^(87, 88)。

脑瘤的免疫:所有肿瘤均有肿瘤移植抗原(TSTA),但机体对这些抗原的免疫性仅能使宿主细胞抗少量肿瘤细胞(10^6 个)。多数实验表明移植抗原、肿瘤特异抗原、病毒抗原和胚胎抗原均与肿瘤的发生和增殖有关。

人体对异物和瘤性生长的免疫机制是由补体系统,抗原抗体间的相互作用来进行的,有三个基本时相,识别、增生和效应子作用。包括细胞和体液免疫两大类。二者在抗肿瘤效应中是相互补偿的。

细胞免疫主要是淋巴细胞和巨噬细胞,包括细胞毒效应子细胞(cytotoxic effector cell),侍服细胞(helper cell)和抑制细胞(suppression cell)等几个亚类。

体液免疫以抗体和补体系统为主。它是在淋巴细胞识别抗原后产生的。识别抗原后,B淋巴细胞增生分化成浆细胞,然后分泌抗体。侍服细胞在促进这一反应上有重要作用。体液免疫是多步过程,巨噬细胞结合抗原,转化侍服细胞、T细胞增生使相应B淋巴细胞集落扩大,抗体产生。

肿瘤免疫中以免疫球蛋白IgG和IgM突出,均属细胞毒性类。

近年已确定某些抗原性物质如S-100蛋白,14-3-2蛋白,胶质酸性纤维丝蛋白(GFAP), α_2 糖蛋白及碱性髓磷脂蛋白(MBP)等。

大约35~65%胶质瘤组织可有血管周围区小圆细胞浸润,主要是淋巴细胞,巨噬细胞和单核细胞⁽⁸⁹⁾。临床上小圆形细胞浸润的程度与病人的病程及长期存活有关⁽⁹⁰⁾。Mahaley⁽⁹¹⁾发现胶质母细胞瘤术前可有IgM水平升高。50%病人循环中可有用免疫荧光技术可检测到的抗胶质瘤抗体⁽⁹²⁾。Kornblith⁽⁹³⁾研究发现可能有82%的胶质瘤病人有细胞毒性抗体。还发现体外增长的胶质瘤细胞固定补体的能力IgM大于IgG。

【儿童脑瘤病因学】

颅内肿瘤的病因如同其他部位肿瘤一样,尽管进行了广泛深入的探讨,但对其瘤性转化过程仍不完全清楚。

儿童颅内肿瘤的发生相当程度上与胚胎残余组织有关。一个世纪以前Cohnheim就描述了“先天性胚胎源”这一概念⁽²³⁾。他认为在胚胎发育早期,部分细胞错位于异常部

位, 对环境的变化发生反应而异常转化增殖。皮样囊肿和表皮样囊肿、畸胎瘤、颅咽管瘤及新生儿脉络丛乳头状瘤的发生均与此有关。目前认为颅咽管瘤起源于原始Rathke's囊的外胚层残余。儿童颅咽管瘤与成人其来源尚不尽相同, 前者釉质上皮成份明显较成人颅咽管瘤多⁽⁷⁹⁾。

肿瘤的遗传因素已在多种肿瘤中发现^(32, 45)。神经母细胞瘤、神经纤维瘤病(Von Recklinghausen's病)患儿的双侧听神经纤维瘤都是目前较为广泛研究的与遗传有关的神经系统肿瘤。此外对脑膜瘤、胶质瘤的研究亦发现与遗传有关。与遗传有关的神经系统肿瘤多数是起源于神经嵴, 多有家族史。现代肿瘤遗传学观点认为, 多数肿瘤是由一或多个遗传基因的结构和功能异常所致, 即使是非遗传性单发颅内肿瘤也有这种异常。这种基因异常已在人和动物中肿瘤细胞和分子生物学研究中得以确认。异常的成因可由存在于组织细胞中的正常基因变异而成^(35, 38)。这些基因的正常功能可能与胚胎形成和正常细胞的分化有关。

尽管单一大的染色体畸变, 包括部分或全部染色体缺失可引起瘤样转化, 但多数肿瘤的染色体异常仅累及小DNA片段(1个或几个碱基)。而这种小异常单独存在是不足以引起瘤性转化的, 附加的一或几个畸变是肿瘤形成所必须的, 因而正常细胞的瘤性转化多数是多步骤的过程^(39, 40)。带有异常癌基因或异常基因片段的病毒可将其带有癌基因的DNA整合入宿主细胞, 引起细胞发生瘤性转化。

实验证明神经母细胞瘤患者携带有遗传的基因变异, 第二个畸变可在胚胎晚期或生后早期完成。因此这类病人可表现有异常染色体, 如双微粒染色体(DMs)和染色体同质染色区(HSRs), 这种异常与近年来颇受重视的癌基因C-myc的相关DNA扩增有关, 有实验表明部分神经母细胞瘤细胞内C-myc扩增达140倍以上⁽³⁵⁾。

Martuza⁽³⁶⁾研究267份脑膜瘤染色体, 用中期染色体显带技术在约70%标本中发现有染色体数目的减少, 最常见的是22号染色体单体, 单纯22号单体者约占10%, 另有83%同时伴有一或几个其他染色体异常。Zang⁽⁵²⁾认为这种异常有些可能与SV₄₀病毒有关。

胶质瘤的染色体异常相当广泛⁽⁴¹⁾。多发痣样基底细胞癌综合征(multiple nevoid basal carcinoma syndrome)可伴发胶质瘤, 前者是种常染色体显性遗传病, 儿童多见, 这些病人多伴有髓母细胞瘤或小脑星形细胞瘤。胶质瘤一般不表现有标记染色体(marker chromosome), 而以第7号染色体的部分或全部缺失多见。

Shapiro⁽⁶⁵⁾指出颅内肿瘤的每种染色体异常都是非随机的, 在分子水平上可能代表了癌基因的异常表达。儿童颅内肿瘤的染色体异常与成人有不同之处。Griffin⁽⁶⁶⁾发现尽管儿童脑瘤仍是近二倍体核型占优势, 但结构异常较数量异常更多见。如1号长臂(1p)缺失、叠加或易位。17号短臂(17q)等臂染色体(isochromosome)在儿童脑瘤较多见, 但17号等臂染色体i(17q)一般不单独出现, 其出现的意义也不十分清楚。而成人较多见的多拷贝7号及22号单体等染色体异常在儿童均为少见。

多数作者^(67~70)在胶质瘤细胞株或活体组织中发现有表皮生长因子受体(EGFR), 血小板生长因子(PDGF)的过度表达和扩增, 某些癌基因也在人类脑瘤细胞中表达和扩增, 如myc、sis、erbB、neu等。

30年代以后人们开始高度重视某些化学物质的致癌作用, 特别是多环烃类物质(polycyclic hydrocarbon), 如苯并芘(benzpyrene)、甲基胆蒎类(methylcholanthrene)

表 1-7 口服乙酰唑胺药物鼠神经系统肿瘤的发生率

	N-2酰-2-唑胺药物浓度 %	实验鼠数量	致瘤鼠数	肿瘤类型
Lopez (1945)	0.05	12	1	胶质母细胞瘤
Hoch-ligeti (1950)	0.07	50	3	少枝胶质细胞瘤 未分化胶质瘤 脑膜瘤
Symenoidis (1954)	0.03	290	2	胶质瘤
Snell	0.025	63	5	髓母细胞瘤
Oyasu (1920)	0.06	559	18	恶性颅内神经鞘 瘤胶质瘤

和苯并蒽类(benzanthrene) (10, 27, 34, 43, 44, 71)。但早年研究结果不十分满意, Seligman 用直径1~2mm的苯并蒽小丸植入鼠脑诱发胶质瘤和肉瘤的成功, 才开始了近代化学致神经系统肿瘤的研究⁽⁴²⁾。部分作者曾用口服乙酰唑胺诱发颅内肿瘤(表1-7)。

烷化剂是在实验诱发颅内肿瘤中又一重要化学物质。Druckrey 早在1965年证明甲基亚硝脒(N-methyl-N-nitrosourea)可诱发部分脑瘤⁽²¹⁾, 乙基亚硝脒亦有同样致神经系统肿瘤的能力。

胍类物质(hydrazines)致神经系统肿瘤的作用亦越来越受到人们的重视。

儿童颅内肿瘤成因中一个重要的研究方向是致瘤病毒⁽⁵³⁾, 病毒致神经系统肿瘤这一观点得到动物实验和人类脑瘤观察结果的广泛支持^(46, 47, 51)。已证实某些病毒可在细胞培养条件下使细胞发生恶性转化, 这种转化的细胞植入动物体内可引起肿瘤的发生^(37, 48, 49, 50)。这种肿瘤包括脉络丛乳头状瘤, 室管膜瘤和多数分化不良的神经外胚叶肿瘤⁽⁴⁷⁾。脑膜瘤和脑膜肉瘤的发生亦与病毒有关⁽⁵⁰⁾。目前已发现有几种与神经系统肿瘤发生有关的病毒(表1-8)。

对儿童颅内肿瘤的致瘤病毒研究主要是乳多空病毒(papovaviruse)^(54, 55), 它包括乳头状瘤病毒(papillonavirus)和多瘤病毒(polyomaviruse), 后者又包括多瘤病毒和SV40病毒(simian vacuolating viruse 40)。SV40是1960年分离的, 是一种由DNA(12%)和蛋白质(88%)构成的环状基因组, 包括BK, JC等人类变异体^(56, 61)。这种病毒与儿童颅内肿瘤的关系, 是由经脊髓灰质炎免疫孕妇的子女好发颅内肿瘤所发现的。Heinonen⁽⁵⁷⁾1973年调查了从1959~1966年的50897位妊娠妇女, 有18342例在妊娠期间接受了脊髓灰质炎灭活疫苗免疫, 其中14例(7.6/1000免疫妊娠妇女)妊娠妇女的儿童期发生颅内肿瘤, 未免疫的32555例妊娠妇女的子女中仅有10例患颅内肿瘤(3.1/1000孕妇)。Farwell⁽⁵⁹⁾等统计40例儿童脑瘤中37%其母有妊娠期SV40免疫史。将SV40或人类变异型BK和JC在人脑膜中进行孵化可引起广泛组织破坏, 残存细胞在感染后2~3月时有迅速的瘤样增生^(58, 60)。在人类颅内肿瘤中亦已找到了乳多空病毒的特异性抗原(T-Ag)(表1-9)。主要是胶质母细胞瘤、室管膜瘤和髓母细胞瘤, 多为儿童多见肿瘤。人类胶质母细胞瘤中还找到了SV40样病毒颗粒⁽⁶²⁾。Bastian⁽⁶³⁾对脉络丛乳头状瘤进行电镜观察中发现, 肿瘤上皮细胞胞浆基质中有乳多空病毒样颗粒, 直径33~43.5 μm。但对此Carter⁽⁶⁴⁾持不同看法。目前认为这种病毒是经胎盘感染给胎儿的, 在儿童, 这类与SV40有关的肿瘤主要是髓母细胞瘤, 可占52%, 其他还有松果体母细胞瘤、室管膜母细胞瘤、脉络丛乳头状瘤等^(58, 59)。

表 1-8 病毒诱发的实验性脑肿瘤

肿瘤类型	诱 发 病 毒	
	种 类	病 毒 型
间变性星形细胞瘤	RNA 致癌病毒	ASV MSV SSV
	DNA 乳多空病毒	人类 JC
	DNA 腺病毒	SA 7
星形细胞瘤	RNA 致癌病毒	ASV
肥大细胞星形细胞瘤	RNA 致癌病毒	MSV
髓母细胞瘤	DNA 乳多空病毒	人类 JC
	DNA 腺病毒	SA 7 HA12
神经母细胞或视网膜母细胞瘤	DNA 腺病毒	HA12
室管膜瘤	DNA 乳多空病毒	人类 JC
	DNA 腺病毒	SA 7
	RNA 致癌病毒	ASV
	DNA 乳多空病毒	SV40 人类 JC
脉络丛乳头状瘤	DNA 乳多空病毒	SV40 人类 BK
	DNA 腺病毒	CELO
	DNA 乳多空病毒	人类 JC 牛乳头状瘤
脑膜瘤	RNA 致癌病毒	ASV MSV
	DNA 乳多空病毒	人类 JC、牛乳头状瘤
肉瘤	DNA 腺病毒	SA 7 HA12 HA18
	RNA 致癌病毒	ASV MSV
	DNA 乳多空病毒	人类 JC
松果体细胞瘤	DNA 乳多空病毒	人类 JC

• 引自 Walts 著 “Pavovirus and causation of pediatric brain tumor”

人们很早就认识到放射线有致瘤作用，但不清楚放射是否是致瘤的直接原因，其机理也不十分清楚。因而有关放疗后诱发颅内肿瘤的报告十分矛盾。但的确已有许多关于放疗引起颅内肿瘤的报道⁽⁷⁷⁾。

表 1-9 人类原发颅内肿瘤中的
乳多空病毒特异性 T 抗原⁽⁵⁸⁾

肿 瘤	实验肿瘤数目	抗原阳性数目
胶质母细胞瘤	34	1
星形细胞瘤	34	0
髓母细胞瘤	19	0
室管膜瘤	2	1
脉络丛乳头状瘤	1	1
少枝胶质细胞瘤	1	0
松果体瘤	1	0
原发神经外胚叶肿瘤	1	0
总数	93	3

Kent⁽⁷²⁾ 对 12 只猴的眶部进行 γ 照射 (2000 rad)，发现两只猴在照射区发生纤维肉瘤，潜伏期 853 天，而 1 例接受 3000 rad 照射猴发生肉瘤的潜伏期仅 427 天。他还发现快中子照射未见恶性病变发生。但 Haymaker⁽⁷³⁾ 对恒河猴 (rhesus monkeys) 进行 200~800 rad 中子或深部 X 线全身照射，10 例存活 3~5 年以上动物中 3 例出现多形性胶质母细胞瘤，其中 2 例有明显的放射坏死区。

人类观察放射后最常见肿瘤是纤维肉瘤，Waltz⁽⁷⁴⁾ 1966 年曾报告 2 例

放疗后发生的颅内纤维肉瘤并复习文献13例。所有病人接受放疗剂量均大于3500rad, 潜伏期5~12年。垂体瘤、胶质瘤放疗后发生脑膜瘤者亦有报告^(74, 76), 放疗剂量均大于2300rad, 潜伏期平均20.8年。并发现放疗剂量越高, 潜伏期越短。Chung⁽⁷⁷⁾复习文献报告了16例放疗后出现胶质瘤。

Walker⁽⁷⁸⁾还对放射致肿瘤的标准进行了探讨。他认为应考虑如下几个方面: ①肿瘤应在放疗部位发生; ②放疗到发生肿瘤有一定潜伏期; ③无肿瘤发生的易感因素如神经纤维瘤病等存在; ④有明确的肿瘤诊断; ⑤这种放疗后肿瘤应该是此年龄组少见的肿瘤, 如放疗后儿童发生脑膜瘤。

关于肿瘤的形成: 一般认为放疗后局部炎症引起炎性细胞变性而导致肿瘤形成。放疗的有害作用在细胞有丝分裂期尤为明显, 受照射细胞的DNA合成减少, 但原因是DNA结构变异还是复制酶系统变化仍不清楚。

(罗世祺 董京飞)

参 考 文 献

1. Bruno L and Schut L. Survey of pediatric brain tumors in: *Pediatric Neurosurgery*. Grune & Stratton Inc. 1982; 361-365
2. Young JL & Miller RW. Incidence of malignant tumors in US children. *J Pediatr*. 1975; 86: 254
3. Farwell JR, et al. Central Nervous System tumors in children. *Cancer* 1977; 40: 3123
4. Gjerris F, et al. Incidence and long-term survival of children with intracranial tumors treated in Denmark 1935-1959. *Br. J Cancer* 1978; 38: 442
5. Heiskamen O. Intracranial tumors of children. *Child's Brain* 1977; 3: 69
6. Hooper R. Intracranial tumors in childhood. *Child's Brain* 1975; 1: 136
7. Dohnmann GJ, et al. Intracranial neoplasms in children: A comparison of North America, Europe, Africa and Asia. *Dis. Nerv. Syst.* 1976; 37: 696
8. Schoenberg BS, et al. The epidemiology of primary intracranial neoplasms of childhood. *Mayo Clin. Pro.* 1976; 51: 51
9. 邹明尧译 (Dargeon著): 儿童期肿瘤 上海科学技术出版社 第一版 1966; 119~130
10. Matson DD. Brain tumors in childhood in: *Neurosurgery of infancy and childhood*, sec ed. Matson DD (ed). Charles C Thomas Pub. 1969; 403~632
11. Jackson HJ, et al. *Pediatric Neurosurgery*. One ed. Blackwell Scientific Pub. Oxford. 1959; 224-349
12. 王忠诚等: 中国六城市居民神经系统疾病的流行病学调查 中华神经外科杂志 1985; 1: 2
13. Ohta T & Kajikawa H. Congenital brain tumors in: *Handbook of Clin. Neurol.* Vol 31. Vinken PJ & GW Bruyn (eds). North-Holland Pub Co. 1977: 31-68
14. Odom GL, et al. Brain tumors in children: Clinical analysis of 164 cases. *Pediatr.* 1956; 18: 856
15. Raimondi AJ & Tomita T. Brain tumors in children: advantage and disadvantages of individual treatment modalities. in: *Concepts in Pediatric Neurosurgery* 1. NY. 1981; 1-28
16. Azar-Kia B, et al. Neonatal craniopharyngioma. case report. *J Neurosurgery* 1975; 42: 91

17. Ventureyra EC, et al. Neonatal intracranial teratoma case report. *J Neurosurg.* 1983; 59: 879
18. Solitare GB, et al. Congenital intracranial neoplasms, a case report and review of the literature. *J Neuropath. exp Neurol.* 1964; 23: 280
19. Ingraham FD & DD Matson. Intracranial tumors in: *Neurosurgery of infancy and children*. Ingraham FD & DD Matson (eds). Charles C Thomas Pub. 1954; 221-344
20. 项全申主编: 小儿脑肿瘤. 实用小儿神经病学 人民卫生出版社 北京 1988: 369-395
21. Slooff ACJ & JL Slooff. Supratentorial tumors in children in: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 18, Vinken PJ & GW Bruyn (eds) North-Holland Pub. Co. 1975; 305-386
22. Koos WT & MH Miller. Intracranial tumors of children. *Stuttgart Thieme*. 1971; 27-30
23. Matson DD. Survey of posterior fossa tumors in childhood. *Clin. Neurosurg.* 1968; 15: 247
24. Gold JA, et al. Childhood brain tumors: A 15-year survey of treatment in a University pediatric hospital. *S Med. J.* 1975; 68: 1337
25. Keith HW, et al. Brain tumors in children *Pediatr.* 1949; 3: 839
26. Walker MD. Diagnosis and treatment of brain tumors. *Pediatr. Clin. N Am.* 1976; 23: 131
27. Allen JC. Chemotherapy of primary brain tumors. *Pediatr. Annl.* 1978; 7: 81
28. Schiffer D. Morbid anatomy of the tumors of the posterior fossa in children. *Med Probl. Ped.* 1977; 18: 3
29. Cuneo HM, et al. brain tumors of childhood. *Thomas Springfield*. 1953; 21-45
30. 北京市神经外科研究所: 颅骨肿瘤9063例分析 中华神经外科杂志 1985; 1: 9
31. Smith WA, et al. Intracranial tumors in children: preliminary study of 100 cases. *South M. J.* 1942; 35: 547
32. Walker AE & TL Hopple. Brain tumors in children. general considerations. *J Pediatr.* 1949; 35: 671
33. Levy LF, et al. Primary cerebral neoplasms in Rhodesia. *Int. Surg.* 1975; 60: 286
34. Templeton AC. Tumors of the brain. *Rec Prog. Cancer. Res.* 1973; 41: 200
35. Kroh H. Experimental cerebral gliosarcomas in mice. *Pol. Med. J* 1971; 10: 218
36. Martuza RL. Genetic factors in brain tumors. in: *Neurosurgery Vol. 1* Wilkens RH & SS Rengachary (eds). Mc-Graw Book Co. 1985; 505-511
37. Shein HM. Neoplastic transformation of hamster astrocytoma and choroid plexus cell in culture by polyoma virus. *J Neuropath. exp. Neurol.* 1970; 29: 70
38. Bishop JM. Oncogenes. *Sci Am.* 1982; 246: 80
39. Knudson AJ, et al. Mutation and childhood cancer. a probabilistic model for the incidence of retinoblastoma. *PNAS USA.* 1975; 72: 5116
40. Knudson AJ, et al. Developmental genetics of neuroblastoma. *J Natl Cancer. Inst.* 1976; 57: 675
41. Mark J, et al. Banding patterns in human glioma cell line. *Hereditas.* 1977; 87: 243
42. Janisch W. Experimental brain tumors in: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 17. Vinken PH & GW Bruyn (eds). North-Holland Pub. Co. 1974; 1-41
43. Kroh H. Morphological and histochemical features of mouse brain glioma induced by methylnanthrene. *Folia Histochem Cytochem.* 1970; 8: 329