

- [42] Svenningsson P, Tzavara ET, Greengard P, et al. Biochemical and behavioral evidence for antidepressant-like effects of 5-HT<sub>6</sub> receptor stimulation. *J Neurosci*, 2007, 27(15): 4201-4209.
- [43] Guscott M, Bristow LJ, Hadingham K, et al. Genetic knock-out and pharmacological blockade studies of the 5-HT<sub>7</sub> receptor suggest therapeutic potential in depression. *Neuropharmacology*, 2005, 48(4): 492-502.
- [44] Marcello Leopoldo, Enza Lacivita, Francesco Berardi, et al. Serotonin 5-HT<sub>7</sub> receptor agents: Structure-activity relationships and potential therapeutic applications in central nervous system disorders. *Pharmacol Therap*, 2010, 129(2): 120-148.
- [45] Monti JM, Jantos H. Effects of the 5-HT<sub>7</sub> receptor antagonist SB-269970 microinjected into the dorsal raphe nucleus on REM sleep in the rat. *Behav Brain Res*, 2006, 167: 245-250.
- [46] Guscott MR, Egan E, Cook GP, et al. The hypothermic effect of 5-HT in mice is mediated through the 5-HT<sub>7</sub> receptor. *Neuropharmacology*, 2003, 44(8): 1031-1037.
- [47] Hedlund PB, Danielson PE, Thomas EA, et al. No hypothermic response to serotonin in 5-HT<sub>7</sub> receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci*, 2003, 100(3): 1375-1380.

## DNA 拷贝数变异与神经系统疾病相关性研究进展

李冠男 综述 王建华, 杨健 审校  
首都儿科研究所, 北京市 100020

**摘要:** DNA 拷贝数变异 (CNVs) 是指与基因组参考序列相比, DNA 片段大小范围从 kb 到 Mb 的亚微观突变。近年来 CNVs 作为一种新的疾病易感标志的 DNA 多态性, 其变异引起的基因剂量改变可导致表型的改变, 且与很多疾病的发病机制有关, 尤其是神经系统疾病, 已成为当今研究的热点。本文就 CNVs 与神经系统疾病的研究进展进行综述, 以期为深入研究这类复杂性疾病发病的分子机制和遗传基础提供参考。

**关键词:** 拷贝数变异; 神经系统疾病; 相关性

全基因组拷贝数变异 (copy number variations, CNVs) 图谱的绘制完成成为人类继续深入探索基因组学开启了一扇大门, 随着 CNVs 的大量发现, 从根本上改变了早期研究做出的在人的基因组中任何两个个体基因的差异约为 0.01% 的估计。目前已经发现 CNVs 与某些疾病有相关性, 在复杂性遗传疾病研究过程中发现 CNVs 决定了不同个体对于相同外界刺激具有不同反应以及对于相同疾病具有不同易感性<sup>[1]</sup>。神经系统疾病是受遗传和环境等多重因素共同影响的复杂性疾病<sup>[2]</sup>, 其发病机制的复杂性及临床症状的多样性都为其诊断与治疗造成困难, CNVs 的研究为深入理解这类复杂性疾病的分子机制和鉴定易感基因、对遗传变异和疾病表型关系的认识具有重要意义。

### 1 CNVs

#### 1.1 CNVs 的概念

DNA 拷贝数变异是指 DNA 片段大小范围从 kb 到 Mb 的亚微观突变, 包括这些拷贝片段的缺失、复制、倒置等的变异, 但不包括由转座子的插入和缺失引起的基因突变 (如 0 ~ 6 kb Kpn I 重复)<sup>[3, 4]</sup>。早在 70 多年以前, 在果蝇 Bar 基因的相关遗传研究中就已经发现, 由 CNVs 造成的表型变异及基因作用显示一定的剂量效应, 它通过扰乱和改变基因含量来影响基因的表达从而导致表型的差异<sup>[5]</sup>。2004 年, Iafrate 和 Sebat 各自所在的研究小组首次在人类基因组中描述了拷贝数变异 (CNVs) 的存在<sup>[6, 7]</sup>。2007 年, Stranger 等<sup>[8]</sup>在《Science》上发表了一篇文章, 首次报道了在全基因组

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81070491)

**收稿日期:** 2011-07-08; **修回日期:** 2011-11-18

**作者简介:** 李冠男 (1983-), 女, 硕士研究生, 主要从事神经管畸形相关分子生物学方面的研究。

**通讯作者:** 杨健 (1960-), 男, 副所长, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事小儿神经病学和神经电生理方面的研究。E-mail: yangjian1306@sina.com。

范围内,不同个体的 CNVs 差异对基因表达水平有影响,该研究结果显示 1000 多个基因的活性均受到重复序列变化的影响,这一研究结果更加肯定了 CNVs 在人类基因组研究中的重要地位,确定了 CNVs 是导致个体基因组差异的主要原因。

目前大量研究结果都证明了 CNVs 亦广泛存在于健康人群基因组中。由 Redon 等<sup>[9]</sup>多国研究人员组成的研究小组在《Nature》杂志上报道了超过人类基因组 10% 的近 2900 个基因存在两条染色体 DNA 数量上的差异,在他们的试验中,有 270 名正常受试者被检测到 1447 个 CNVs 区域,覆盖了人类基因组的 12%,并且公布了人类基因组第一代 CNVs 图谱。这是首次在人类基因组范围内观测个体独特的遗传变异并揭示这一独特的基因活动的动态机制。已有研究发现,CNVs 常发生在同源重复序列或 DNA 重复片段之内或之间的区域,我们常常可以检测到 CNVs 包含大的重复基因片段或者被两大段基因重复片段所包围,这些重复片段的发生过程被认为是通过重排将复制后的基因拷贝插入在基因组不同位置,也可能是通过一个类似于复制型转座机制将拷贝基因片段从一个位置转移到另一个位置上<sup>[10]</sup>。染色体结构重排造成非同源重组(non-allelic homologous recombination, NAHR)可引起 CNVs<sup>[11]</sup>。NAHR 机制认为染色体上的基因片段重复有利于通过 DNA 序列的插入,使复制区重复片段的拷贝数发生改变,造成大的结构多态和染色体重排,直接造成基因组不稳定或早发性高频外显紊乱(penetrant disorders)<sup>[12]</sup>。但并非所有的 CNVs 都与 DNA 重复片段有关,非同源突变(non-homology-based mutation)也可造成 CNVs<sup>[13]</sup>,通常为小片段 CNVs。非  $\beta$ DNA 结构(即非 DNA 的经典的右旋  $\beta$  双螺旋结构,包括左旋 Z 型 DNA 和十字型 DNA)也与 CNVs 发生有关,可能通过促进染色体重排而引起 CNVs<sup>[14,15]</sup>。

## 1.2 致病机制

关于 CNVs 致病的具体机制还不清楚,目前多以研究 CNVs 影响基因表达为主。Beckmann 等<sup>[16]</sup>认为 CNVs 对疾病表型的调控作用可能主要通过以下几种机制来实现:CNVs 的产生改变了基因的结构,从而影响了基因的表达产物;CNVs 影响基因的表达水平,进而影响基因的外显率,使表型存在差异;缺失/重复数目本身的剂量效应导致表型差异;CNVs 具有远距离的调控作用,可能对同水平的

多个基因的表达产生影响。

## 2 CNVs 与神经系统疾病的关系

2007 年,世界卫生组织报告称,全球约 10 亿人患有各种神经系统疾病,而随着人口老龄化程度不断加深,神经疾病患者人数还将继续增加。据统计,神经系统疾病每年在全球范围内夺走约 680 万人性命,占全球死亡人数的 12%。WHO 和世界银行统计,由神经疾病引起的总经济负担很重,其中间接成本即疾病造成的失能与过早死亡要比其他各类疾病的平均水平高<sup>[17]</sup>。因此,对于神经系统疾病的研究特别是发病机制的研究就显得极为重要,而基因 DNA 水平的研究有助于人们探索这类复杂性疾病的发病机制。

目前,关于 CNVs 在神经系统疾病的研究主要集中在、智力发育迟缓、癫痫、帕金森病等方面,本文着重综述 CNVs 与这几大神经系统疾病之间的相关性。

### 2.1 CNVs 与智力发育迟缓

Mefford 等<sup>[18]</sup>通过对 1105 个患有不明原因智力障碍疾病(intellectual disability, ID)的儿童 69 个已知或预测的由于反复重排造成缺失或重复的基因区域进行分析,发现 3.1% 的个体存在致病性变异,另外有 2.3% 存在潜在致病性变异。陈晓丽等<sup>[19]</sup>在一次研究中发现,111 例不明原因儿童发育迟缓(developmental delay, DD)和智力低下(mental retardation, MR)的患儿中有 28 例存在共 36 个罕见 CNVs,平均长度为 1326 kb(29 ~ 8760 kb),通过评估,19 例携带可能与 MR/DD 相关的 CNVs,另一例 CNVs 临床意义不明确。Jaillard 等<sup>[20]</sup>对来自法国的 132 例不明原因 ID 患者染色体 DNA 进行检测分析,发现 14.4% 的患者存在致病性 CNVs。其中 1 例为 5q14.3 微缺失,缺失区域中仅含 MEF2C 基因。该基因编码 MEF2 转录因子家族,是颅面部发育和海马学习记忆功能区的重要调节因子,该基因缺失临床表现为重度智力障碍、颅面部畸形、癫痫。Bernardini 等<sup>[21]</sup>在一次研究中发现,70 例不明原因 MR 患者中有 42 例存在异常拷贝数变异,包括 6 个新发 CNVs 且 3 个为致病性: Xp11.4 微重复,其中包括 TSPAN7 基因,该基因与 X 连锁的非特异性智力发育迟缓(non-syndromic X-linked mental retardation)有关;9q33.1 微缺失,包括 ASTN2 基因和 TIRM32 基因,ASTN2 基因在中枢神经系统中高表达且最近表明此基因与精神分裂相关,TIRM32 基因与 Bardet-biedl 综合征相关;4q21.1

微重复,重复区域包含一些在中枢神经系统细胞中表达的基因:ANKRD56、SEPT11、CCNI 基因。Gijssbers 等<sup>[22]</sup>在对 318 例智力低下和/或多发性先天异常患儿的研究中发现,72 名患儿有异常,同时发现 6 个表现为临床症状已知的微缺失/重复综合征的 CNVs 和 8 个与最近新发现的微缺失/重复综合征有重叠的 CNVs。52 名患儿中发现共 63 种潜在致病 CNVs。4 名患儿检测到了大于 15 Mb 的杂合子区域缺失。2 名患儿核型为嵌合型,其中 1 例表现为小头畸形、意识运动发育延迟、生长发育迟缓等。Mantripragada 等<sup>[23]</sup>在 161 例 I 型神经纤维瘤伴 ID 患者中发现 39 例在 17q11 存在大小不同的缺失,其中 26 例为典型缺失,13 例为非典型缺失。以上研究表明, ID/DD/MR 患者普遍存在 CNVs。且在对智力发育迟缓的患儿的研究中发现,神经系统疾病之间有时存在交叉联系,例如一些在神经细胞中表达的基因拷贝数变异,不仅仅引起某一种症状或某一种疾病,往往会引起一系列症状或某种综合征。

## 2.2 CNVs 与癫痫

癫痫是人类神经系统病中仅次于脑卒中的第二大常见疾病,患病率约为 5%,据估计,我国约有 600 万以上癫痫患者,且以每年新发病例 65~70 万的速度增加。该病发病机制较复杂,与诸多因素相关,近年来发现其与染色体突变也有一定关联。有家系调查显示,特发性癫痫患者近亲患病率为 2%~6%,明显高于一般人群。Helbig 等<sup>[24]</sup>通过对病例组的 1223 例特发性全身性癫痫(idiopathic generalized epilepsy, IGE)患者研究分析发现,有 12 例围绕 CHRNA7 基因存在 15q13.3 微缺失,而这种缺失却不存在于对照组中。在 Dibbens 等<sup>[25]</sup>的关于 IGE 患者的一项研究中发现,15q13.3 微缺失发生在 1.3% (7/539) 的 IGE 患者中,而在 3777 例对照中未发现此缺失。Mefford 等<sup>[26]</sup>对 517 例现已诊断先天性混合型癫痫的患者进行拷贝数变异的全基因组微阵列检测分析,发现 46 例(8.9%)携带了一种或多种之前对于 2493 例对照研究中未报道过的罕见变异。另外,他们发现 2.9% 的患者染色体拷贝数的缺失发生在 15q11.2、15q13.3 或者 16p13.11。最近也有研究表明,15q13.3 微缺失构成了特发性全身性癫痫综合征的遗传危险因素,这提示了其他经常性微缺失也可能与癫痫的发病有关<sup>[27]</sup>。由此推断,癫痫的发病机制与某一

特定染色体 CNVs 相关,特别是第 15 号染色体。

## 2.3 CNVs 与帕金森病

帕金森病(Parkinson's disease, PD)又称"震颤麻痹",主要表现为患者动作缓慢,手脚或身体其它部分的震颤,身体失去柔软性,变得僵硬。Nuytemans 等<sup>[28]</sup>对比利时 310 例 PD 患者的 SNCA、PARK2、PARK7、PINK1 和 LRRK2 基因的全部编码外显子进行测序,发现 14 个异常突变和 38 个之前已经报道过的编码和剪切变异。对 270 例对照样本的 PARK2 基因外显子进行了相同分析,发现一个异常错义突变,同时该研究还发现了 83 个内含子区和沉默子区域的变异。随后,他们又对 SNCA 和 LRRK2 全基因增多和 PARK2、PINK1、PARK7 外显子增多的 290 例 PD 患者和 250 例对照进行相同试验,发现 1 例存在 SNCA 重复,8 例存在杂合 PARK2 外显子增多。Parkin、PINK1、DJ-1 和 ATP13A2 等基因与常染色体隐性遗传性早发型帕金森综合征(autosomal recessive early-onset Parkinsonism, AREP)密切相关,尤其是 Parkin 基因,约 50% 的 AREP 患者存在该基因的突变<sup>[29]</sup>,PINK1 基因的突变频率为 8.9%,仅次于 Parkin 基因的突变频率,是继 Parkin 基因之后的又一较常见基因。Cazeneuve 等<sup>[30]</sup>在一个苏丹 AREP 家系中发现 PINK1 基因第 4-8 外显子纯合缺失突变联合 DDOST 基因第 2 内含子插入突变。郭纪锋等<sup>[31]</sup>对 29 个中国 AREP 家系进行 PINK1 基因的突变检测发现该基因突变频率为 6.9%。Kay 等<sup>[32]</sup>在研究 PARK2 基因突变情况时发现,0.95% (16 例)健康对照和 0.85% (18 例)PD 患者中存在杂合 CNV 突变,且健康对照个体中突变位置均位于第 1-4 外显子。Pankratz 等<sup>[33]</sup>也在研究中发现 PARK2 基因相关区域的拷贝数变异与 PD 易感性相关。以上研究结果均提示,PINK1、PARK2 等重要致病基因的拷贝数变异,是帕金森病发生和发展的重要相关因素之一。

## 3 结论与展望

人类基因组中 CNVs 的大量发现,使基因组间的差异开始得到正确估计,而这种差异必然的成为当今分子生物学的热点,越来越多的证据支持 CNVs 对于某些复杂性疾病的致病具有潜在作用,随着新的高通量基因扫描技术及相应的分析统计方法的不断发展和对基因测序技术的不断研究,将推动更完善的基因组 CNVs 图谱的构建,必将成为

人类基因组变异研究的新热点,而这些平台也将成为研究疾病遗传易感性的有力工具,为人类疾病的易感因素和发病机制的研究开拓新的领域。

### 参 考 文 献

- [1] Feuk L, Carson AR, Scherer SW. Structural variation in the human genome. *Nat Rev Genet*, 2006, 7(2): 85-97.
- [2] 韩春美. 神经精神病学. 第1版, 北京: 军事医学科学出版社, 2006, 1-3.
- [3] Iafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, et al. Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat Genet*, 2004, 36(9): 949-951.
- [4] Feuk L, Carson AR, Scherer SW. Structural variation in the human genome. *Nat Rev Genet*, 2006, 7(2): 85-97.
- [5] 钱源, 褚嘉祐. 拷贝数目变异研究进展. 国际遗传学杂志, 2008, 31(3): 187-222.
- [6] Iafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, et al. Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat Genet*, 2004, 36(9): 949-951.
- [7] Sebat J, Lakshmi B, Troge J, et al. Large-scale copy number polymorphism in the human genome. *Science*, 2004, 305(5683): 525-528.
- [8] Stranger BE, Farrest MS, Dunning M, et al. Relative impact of nucleotide and copy number variation on gene expression phenotypes. *Science*, 2007, 315(5813): 848-853.
- [9] Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature*, 2006, 444(7118): 444-454.
- [10] Eichler EE. Recent duplication, domain accretion and the dynamic mutation of the human genome. *Trends Genet*, 2001, 17(11): 661-669.
- [11] Shaw-Smith C, Redon R, Rickman L, et al. Microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH) detect submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. *J Med Genet*, 2004, 41(4): 241-248.
- [12] Lupski JR, Stankiewicz P. Genomic disorders: molecular mechanisms for rearrangements and conveyed phenotypes. *PLoS Genetics*, 2005, 1(6): 0627-0633.
- [13] Shaw CJ, Lapski JR. Implications of human genome architecture for rearrangement-based disorders: the genomic basis of disease. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(1): 57-64.
- [14] Kurahashi H, Emanuel BS. Long AT-rich palindromes and the constitutional t(11;22) breakpoint. *Hum Mol Genet*, 2001, 10(23): 2605-2617.
- [15] Bacolla A, Jaworski A, Larson JE, et al. Breakpoints of gross deletions coincide with non-B DNA conformations. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(39): 14162-14167.
- [16] Beckmann JS, Estivill X, Antonarakis SE. Copy number variants and genetic traits: closer to the resolution of phenotypic to genotypic variability. *Nat Rev Genet*, 2007, 8(8): 639-646.
- [17] 洪震. 神经流行病学. 第1版, 上海: 复旦大学出版社, 2011, 61-63.
- [18] Mefford HC, Cooper GM, Zerr T, et al. A method for rapid, targeted CNV genotyping identifies rare variants associated with neurocognitive disease. *Genome Res*, 2009, 19(9): 1579-1585.
- [19] 陈晓丽, 郭金. 微阵列比较基因组杂交技术检测不明原因智力低下/发育迟缓患儿的基因组拷贝数变异. 中国询证儿科杂志, 2010, 5(2): 85-93.
- [20] Jaillard S, Drunat S, Bendavid C, et al. Identification of gene copy number variations in patients with mental retardation using array-CGH: Novel syndromes in a large French series. *Eur J Med Genet*, 2010, 53(2): 66-75.
- [21] Bernardini L, Alesi V, Loddo S, et al. High-resolution SNP arrays in mental retardation diagnostics: how much do we gain? *Eur J Hum Genet*, 2010, 18(2): 178-185.
- [22] Gijsbers AC, Lew JY, Bosch CA, et al. A new diagnostic workflow for patients with mental retardation and/or multiple congenital abnormalities: test arrays first. *Eur J Hum Genet*, 2009, 17(11): 1394-1402.
- [23] Mantripragada KK, Thureson AC, Piotrowski A, et al. Identification of novel deletion breakpoints bordered by segmental duplications in the NF1 locus using high resolution array-CGH. *J Med Genet*, 2006, 43(1): 28-38.
- [24] Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet*, 2009, 41(2): 160-162.
- [25] Dibbens LM, Mullen S, Helbig I, et al. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(19): 3626-3631.
- [26] Mefford HC, Muhle H, Ostertag P, et al. Genome-wide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalized and focal epilepsies. *PLoS Genet*, 2010, 6(5): e1000962.
- [27] de Kovel CG, Trucks H, Helbig I, et al. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain*, 2010, 133(Pt 1): 23-32.
- [28] Nuytemans K, Meeus B, Crosiers D, et al. Relative contribution of simple mutations vs. copy number variations in five Parkinson disease genes in the Belgian population. *Hum Mutat*, 2009, 30(7): 1054-1061.
- [29] Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat*

Genet, 2006, 38(10):1184-1191.

- [30] Lucking CB, Durr A, Bonifati V, et al. Association between early onset Parkinson's disease and mutation in the Parkin gene. *N Engl J Med*, 2000, 342(21):1560-1567.
- [31] Guo JF, Xiao B, Liao B, et al. Mutation analysis of Parkin, PINK1, DJ-1 and ATP13A2 genes in Chinese patients with autosomal recessive early-onset Parkinsonism. *Mov Dis-*

ord, 2008, 23(14):2074-2079.

- [32] Kay DM, Stevens CF, Hamza TH, et al. A comprehensive analysis of deletions, multiplications, and copy number variations in PARK2. *Neurology*, 2010, 75(13):1189-1194.
- [33] Pankratz N, Dumitriu A, Hettrick KN, et al. Copy number variation in familial Parkinson disease. *Plos One*, 2011, 6(8):e20988.

## 颅骨巨细胞瘤的诊断与治疗进展

张振宇, 徐健 综述 钟平\* 审校

复旦大学附属华山医院神经外科, 上海市 200040

**摘 要:** 骨巨细胞瘤 (Giant cell tumor, GCT) 是一种局部具有侵袭力的良性肿瘤, 多见于长骨干骺端, 颅骨 GCT 十分罕见, 占有 GCT 的不到 1%。颅骨 GCT 的临床、影像学表现不典型, 且容易与某些疾病相混淆, 因此术前诊断困难。手术切除是其主要治疗方法, 但术后是否需要放疗存在争议。随着成像设备、免疫组化技术、显微神经外科及放疗设备的发展, 颅骨 GCT 在影像诊断、病理诊断、手术及术后放疗等方面取得了一定进展, 现就颅骨 GCT 的诊断、治疗进展做一综述。

**关键词:** 颅骨; 骨巨细胞瘤; 诊断; 治疗

骨巨细胞瘤 (Giant cell tumor, GCT) 是一种局部具有侵袭性的良性肿瘤, 相对少见, 占骨肿瘤的 3%~7%。大约有 70%~90% 的 GCT 位于长骨末端, 余下 10%~30% 的 GCT 位于髌骨、髌骨、手骨、椎骨<sup>[1]</sup>。在罕见情况下, GCT 可发生于颅骨。在 Bertoni 等<sup>[2]</sup> 回顾的约 2000 个 GCT 病例中, 只有 17 例发生于颅骨, 占不到 1%。现就国内外文献并结合临床工作中的诊断、治疗经验, 对颅骨 GCT 的临床、影像学、病理特点以及治疗方法做一综述。

### 1 颅骨 GCT 的临床特点

颅骨 GCT 发病年龄的跨度较大, 可起病于刚出生 3 周的新生儿<sup>[3]</sup>, 也可见于 78 岁的老人<sup>[2]</sup>, 但其主要发病年龄段在 20~40 岁之间<sup>[1]</sup>。有学者回顾分析了 100 余例颅骨 GCT 病例, 指出其平均发病年龄为 32.6 岁, 女性发病率较高 (女性占 56%, 男性占 44%)<sup>[4]</sup>。另有文献<sup>[5]</sup> 指出变形性骨炎 (佩吉特氏病) 患者有发生颅面骨 GCT 的倾向。颅骨 GCT 多位于颅中窝, 蝶骨是最常见的发生部位, 其

次是颞骨的岩骨乳突部<sup>[1,4,6]</sup>, 这种部位选择性可能与 GCT 多起源于软骨内成骨的骨骼 (如长骨干骺端、蝶骨、颞骨的岩骨乳突部等) 有关, 而其他膜内成骨的颅骨 (颞骨鳞部、额骨、顶骨、枕骨等) 则较少出现 GCT<sup>[4,6]</sup>。头痛常是颅骨 GCT 的首发症状, 颅神经受损则与肿瘤生长的部位有关。蝶骨 GCT 可累及 II、III、IV、V、VI 颅神经, 位于蝶鞍区的 GCT 向两侧可侵犯海绵窦、向上可侵犯垂体、向下可侵犯蝶窦、筛骨, 甚至鼻腔。因此, 蝶骨 GCT 临床上表现为头痛、视力障碍、眼球运动障碍、面部感觉障碍、垂体功能异常、嗅觉障碍和鼻塞等。颞骨 GCT 向颅外侵犯可出现颞部皮下肿块, 有压痛, 不随皮肤移动; 向后内可侵犯岩斜, 造成 VII、VIII 颅神经功能障碍, 出现面瘫、耳鸣、听力下降等; 向下可累及颞下颌关节和颞下窝造成关节肿痛及活动障碍。额骨、顶骨、枕骨 GCT 临床表现为头皮肿块、头痛、恶心、呕吐等。一般来说, 以皮下肿块起病的 GCT 病例病程较长, 而以颅神经功能障碍起

收稿日期: 2011-10-09; 修回日期: 2011-11-30

作者简介: 张振宇 (1986-), 男, 复旦大学附属华山医院神经外科硕士研究生, 主要从事颅脑肿瘤及纳米载体治疗胶质瘤方面的研究。

通讯作者: 钟平 (1964-), 男, 复旦大学附属华山医院神经外科副主任, 临床医学博士, 教授, 硕导, 主要从事颅底外科, 颅内压监护和纳米载体治疗胶质瘤方面的研究。