

# 神经纤维瘤病疾病 科普&家庭护理手册 2.0版

科普 · 关爱 · 支持

策划：深圳市泡泡家园神经纤维瘤病关爱中心

公益支持：复星医药

修订：2026年02月

深圳市泡泡家园神经纤维瘤病关爱中心



联系我们：

NF临床和科研合作: [jianghaibo@sznfcc.com](mailto:jianghaibo@sznfcc.com)

NF项目与捐助合作: [wangfang@sznfcc.com](mailto:wangfang@sznfcc.com)

NF宣传合作: [zouyang@sznfcc.com](mailto:zouyang@sznfcc.com)

# 目录

# Contents

## 引言

### 第一章 1型神经纤维瘤病 (NF1)

1.1 NF1简介	01
1.2 NF1基因与分子机制	02
1.3 NF1诊断标准与诊断流程	05
1.3.1 NF1诊断标准	05
1.3.2 诊断流程	05
1.3.3 检查和随访	06
1.4 NF1的临床表现	07
1.4.1 皮肤系统表现	09
1.4.2 眼部表现	09
1.4.3 皮肤神经纤维瘤(cNF)	10
1.4.4 丛状神经纤维瘤 (PN)	10
1.4.5 恶性周围神经鞘瘤 (MPNST)	11
1.4.6 其它肿瘤	14
1.4.7 神经系统表现	15
1.4.8 肌肉骨骼特征	17
1.4.9 血管受累	17
1.4.10 心脏问题	18
1.4.11 肺部疾病	18
1.4.12 生长异常	18
1.4.13 免疫及其他系统表现	18
1.4.14 预期寿命	19
1.4.15 生活质量	19

1.5 NF1治疗	19	2.5 NF2患者的检查	41
1.5.1 NF1疾病的管理策略	19	2.5.1 身体检查	41
1.5.2 手术治疗	20	2.5.2 听力学检查和影像学检查	41
1.5.3 放疗	21	2.5.3 基因检测	41
1.5.4 针对丛状神经纤维瘤（NF1-PN）的药物治疗	22	2.6 NF2患者的治疗	45
1.5.4.1 司美替尼（Selumetinib）	22	2.6.1 肿瘤监测与随访	45
1.5.4.2 芦沃美替尼片（Luvometinib）	22	2.6.2 前庭神经鞘瘤的治疗	45
1.5.4.3 Mirdametinib与其他MEK抑制剂	23	2.6.2.1 手术治疗	46
1.5.4.4 MEK 抑制剂常见不良反应与处理策略	23	2.6.2.2 放疗	47
1.5.4.5 MEK 抑制剂使用总体建议	25	2.6.2.3 贝伐珠单抗	47
1.5.4.6 其他靶向与实验性疗法	25	2.6.2.4 其他靶向治疗	48
1.5.5 针对恶性外周神经鞘瘤（MPNST）的治疗	25	2.6.2.5 听力下降的治疗	48
1.5.5.1 局部MPNST的治疗	25	2.6.3 脑脊膜瘤的治疗	50
1.5.5.2 转移性MPNST的治疗	26	2.6.4 其他颅神经神经鞘瘤的治疗	51
1.6 正在开展的NF1疗法与未来研究方向	26	2.6.5 脊柱神经鞘瘤的治疗	51
1.7 NF1相关遗传咨询	27	2.6.6 髓内肿瘤的治疗	51
		2.6.7 外周神经鞘瘤和皮肤神经鞘瘤的治疗	51
		2.6.8 恶性/中间性神经鞘瘤和脑脊膜瘤的处理	51
		2.6.9 眼部疾病的治疗	51
		2.6.9.1. 眼眶脑膜瘤	52
		2.6.9.2. 脑积水/颅高压引起的视盘水肿	52
		2.6.9.3. 白内障	52
		2.6.9.4. 视网膜异常	52
		2.6.10 NF2患者子女的筛查	53
		2.7 NF2特殊症状/需要的处理	53
		2.7.1 前庭神经鞘瘤带来的听力下降和平衡变差的处理和护理	53
		2.7.1.1 听力下降的其他解决办法和护理	53
		2.7.1.2 平衡功能障碍的处理和护理	54
		2.7.2 NF2患者颅内压增高的识别和护理	54
		2.7.3 生育的选择和如何避免后代遗传NF2	54
		2.7.4 工作的选择	54
		2.8 NF2预后	55
		2.9 NF2的研究进展和临床试验	55
<b>第二章 2型神经纤维瘤病（NF2）</b>			
2.1 NF2简介	31		
2.2 NF2基因与分子机制	31		
2.3 NF2的诊断标准	33		
2.3.1 NF2诊断标准	33		
2.3.2 鉴别诊断	33		
2.4 NF2的临床表现	35		
2.4.1 NF2的发病年龄和病程发展	35		
2.4.2 NF2相关病变的发生率	36		
2.4.3 NF2神经系统肿瘤	36		
2.4.3.1 前庭神经鞘瘤	36		
2.4.3.2 脑脊膜瘤	38		
2.4.3.3 脊柱肿瘤	38		
2.4.3.4 其他脑神经鞘瘤	39		
2.4.3.5 外周神经鞘瘤	39		
2.4.4 皮肤表现	40		
2.4.5 眼部疾病	40		

<b>第三章 神经鞘瘤病 (SWN)</b>	58	<b>附录</b>	
3.1 神经鞘瘤的简介及发病机制	59	附录1: NF1 年度随访清单	89
3.2 神经鞘瘤的诊断及临床表现	60	附录2: MEK抑制剂副作用居家记录卡	90
3.2.1. 神经鞘瘤的诊断标准	60	附录3: PN恶变的红灯信号	91
3.2.2. 神经鞘瘤临床表现	60	附录4: 2025年NF1 MDT医院清单	92
3.3 神经鞘瘤病患者的检查	62		
3.3.1 影像学检查	62		
3.3.2 临床与专科检查	62		
3.4 神经鞘瘤的治疗及护理	63		
<b>第四章 NF的社会心理学影响与生活质量改善</b>	65		
4.1 患者	66		
4.1.1 与疾病建立积极关系	66		
4.1.2 建立社交自信	67		
4.1.3 打破身体不便所带来的心理局限	69		
4.1.4 突围就业局限	70		
4.1.5 处理孤独情绪与关系	71		
4.2 患儿家长	73		
4.2.1 育儿策略	73		
4.2.2 干预措施	75		
4.2.3 加强家庭关系	77		
4.2.4 加强与学校的关系	78		
4.2.5 发展持续的韧性	79		
4.2.6 与孩子沟通疾病	80		
<b>第五章 遗传咨询</b>	82		
5.1 遗传咨询在神经纤维瘤病防控中的重要性	83		
5.2 神经纤维瘤遗传咨询的核心内容体系	83		
5.2.1 遗传风险评估与家族史分析	83		
5.2.2 基因检测技术与方法选择	84		
5.2.3 产前诊断与胚胎植入前遗传检测	85		
5.2.4 生育指导与家庭规划建议	86		
<b>致谢</b>	88		

## 引言

神经纤维瘤病（Neurofibromatosis，英文简称NF）是一种常染色体显性遗传疾病。NF包括1型神经纤维瘤病和所有类型的神经鞘瘤病，神经鞘瘤病中常见的是NF2相关的神经鞘瘤病（常被称为2型神经纤维瘤病）。大约每2,000-3,000名新生儿中就有1名患有神经纤维瘤病，影响全球约400万人、中国约55万。任何人都可能天生患有NF，它对所有性别和种族的影响相同。其中，1型神经纤维瘤病（以下简称“NF1”）大约每2,500名新生儿中就有1名发生；NF2相关神经鞘瘤病（以下简称“NF2”）的发病率约为1/25,000；不包括NF2的神经鞘瘤（以下简称“SWN”）发病率约为1/70,000。

深圳市泡泡家园神经纤维瘤病关爱中心(简称“泡泡家园”)是一家正式注册运营的民办非企业慈善机构，致力于为全中国NF群体搭建沟通互助平台，通过“互组·自立”的价值观，构建一个充满爱、感受到温暖、看见光和希望的NF社区。泡泡家园积极开展各种NF科普和传播工作，促进公众对NF的认知，并为广大病友提供科学的疾病知识和心理关怀。

“神经纤维瘤病科普&家庭护理手册”是由泡泡家园志愿者收集整理的一本NF科普手册，内容主要来自NF相关指南与共识、专家文献、公开出版物等。本手册的主要读者是那些希望认真了解NF分子机制、疾病表现、诊断治疗、最新进展等科学内容的学习型患者及其家人；以及对NF感兴趣的专业读者。此外，泡泡家园正在精心策划《NF百问百答》口袋书，旨在用通俗易懂的语言，为患者答疑解惑。

本手册是2.0版，主要基于2022年的1.0版进行了如下修订：

- 根据最新神经纤维瘤相关指南和专家共识进行更新
- 针对NF1，补充了MEK抑制剂的药物治疗相关内容
- 补充了针对恶性周围神经鞘瘤MPNST的相关内容
- 精简、补充、优化了其他内容

本手册为泡泡家园内部发行，仅供参考，不作为商业用途。



## 1.1 NF1简介

1型神经纤维瘤病（Neurofibromatosis type 1, NF1）是一种由遗传因素引起的常见神经系统疾病，属于常染色体显性遗传病，其发病率约为1/3,000到1/4,000。NF1主要特征是体表皮肤、神经系统以及其他器官出现多种病理表现。该病由NF1基因突变引起，该基因位于17号染色体上，编码一种名为神经纤维蛋白（neurofibromin）的蛋白质。神经纤维蛋白在细胞中发挥抑制肿瘤形成的作用，通过调控Ras信号通路维持细胞生长和分化的平衡。NF1基因突变会导致神经纤维蛋白功能丧失，从而引起细胞异常增殖，形成神经纤维瘤。

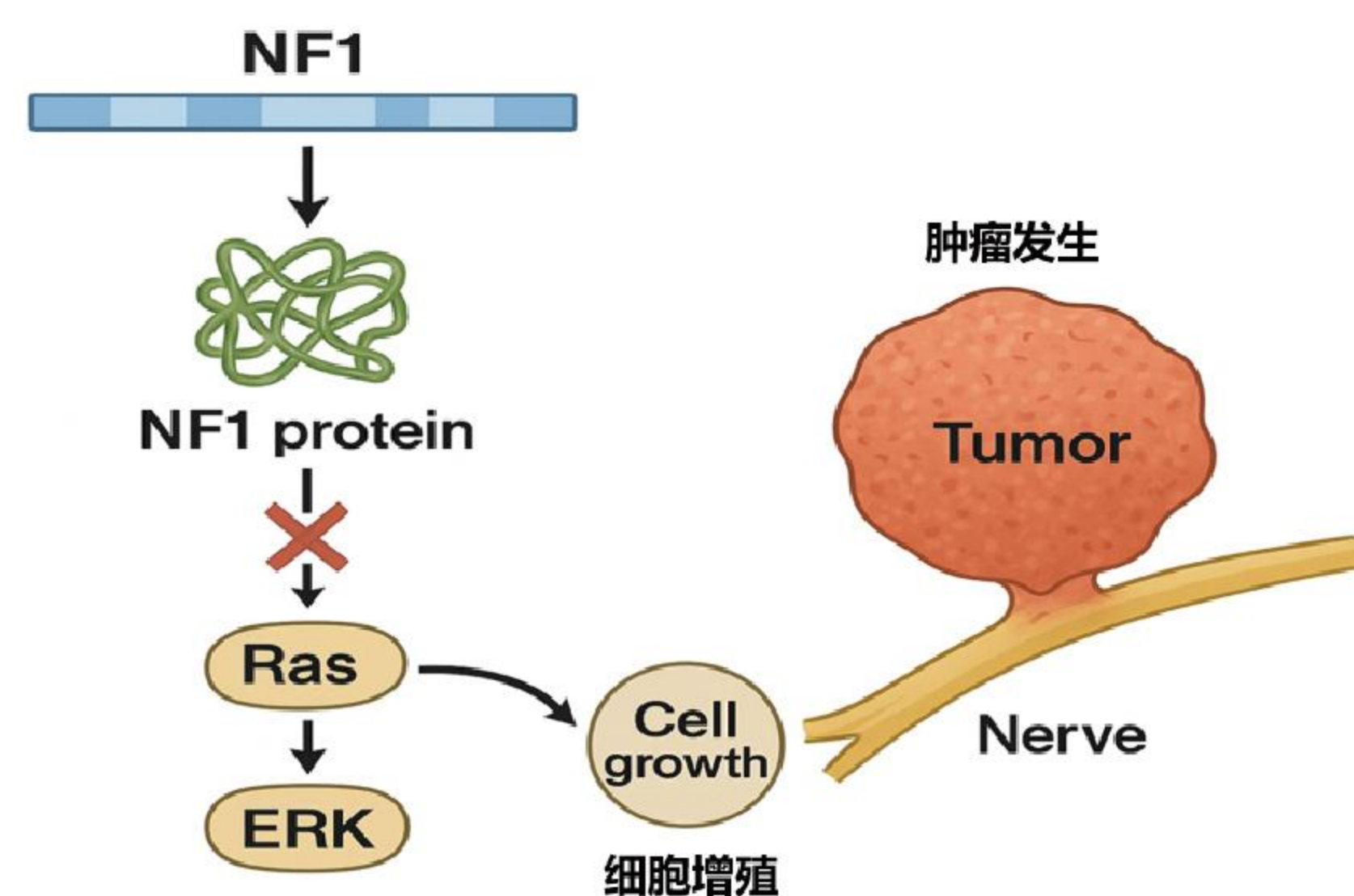


图1-1 1型神经纤维瘤（NF1）的形成

NF1的临床表现高度异质化，但主要症状包括皮肤上的牛奶斑咖啡（Café-au-lait斑）、皮肤下或神经系统的良性肿瘤（神经纤维瘤）、腋窝或腹股沟雀斑以及虹膜Lisch小结，部分患者还可能出现骨骼异常（如脊柱侧弯、胫骨假关节）、学习障碍、注意力缺陷或癫痫等神经系统症状（图1-2）。

神经纤维瘤是一种良性外周神经鞘瘤，由施万细胞、成纤维细胞、肥大细胞、内皮细胞、神经束膜细胞及细胞外基质构成。当满足特定组织病理学标准时，神经纤维瘤可分为多种亚型，如皮肤型神经纤维瘤（cNF）、丛状神经纤维瘤（PN）、弥漫型神经纤维瘤、结节型神经纤维瘤、非典型神经纤维瘤（AN）和生物学潜能未定的非典型神经纤维瘤样肿瘤（ANNUBP）等。神经纤维瘤可发生在皮肤、皮下及周围神经中，通常为良性，但少数可向恶性周围神经鞘瘤（MPNST）转化，增加健康风险。

NF1的诊断主要依靠临床表现和家族史，同时可通过基因检测确认NF1基因突变。由于该病的遗传模式为常染色体显性，一个患病个体的子女有50%的概率遗传此病。目前NF1尚无根治方法，治疗主要为对症管理，如外科切除肿瘤、矫正骨骼畸形和对伴随的神经、学习或心理问题进行干预，NF1的诊疗依赖于临床经验与多学科团队（MDT）的协作。此外，随着分子诊断和影像学技术的进步，NF1的诊断、分型及靶向治疗进入精准医学时代。尤其MEK抑制剂的应用，使得部分以往“无法手术”的PN患者获得了显著改善。

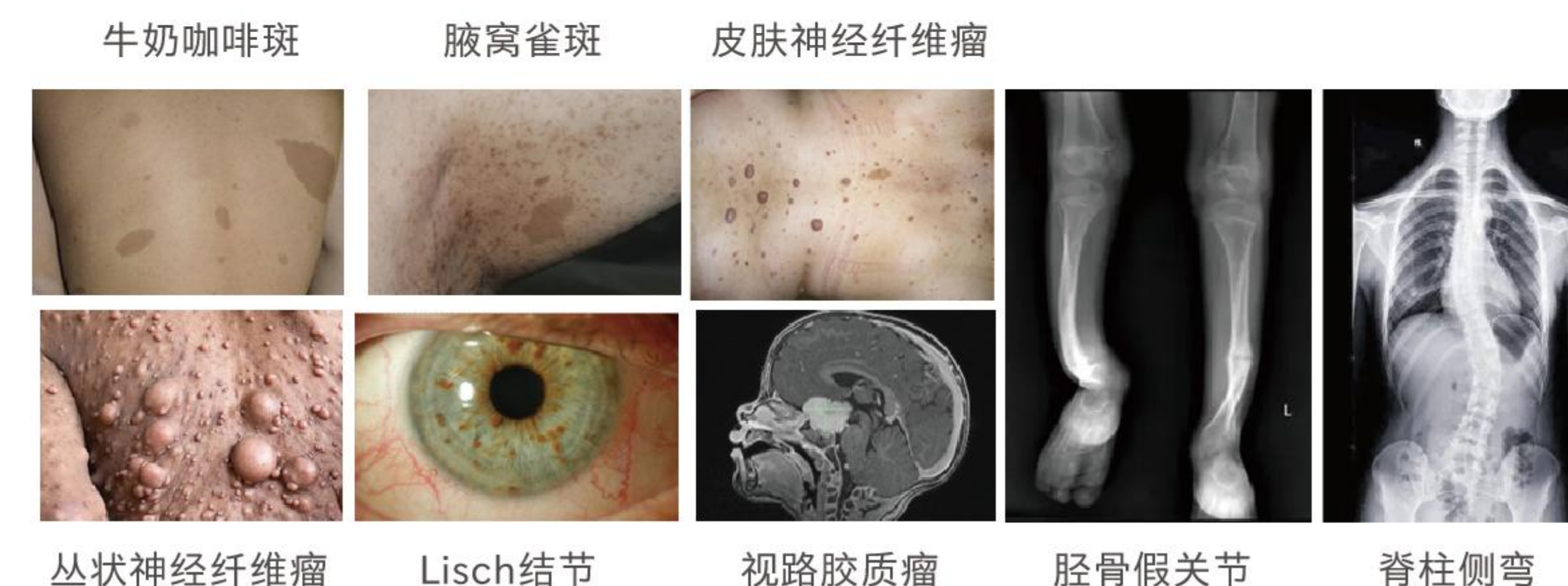


图1-2 NF1相关临床表现

## 1.2 NF1基因与分子机制

### (1) NF1基因的结构与功能

NF1基因位于人类17号染色体长臂（17q11.2），全长约350kb，含有60个外显子，是人类已知最大的基因之一。它编码一种约2818个氨基酸的蛋白——神经纤维蛋白（neurofibromin）。该蛋白可激活Ras鸟苷三磷酸酶，从而控制细胞增殖并发挥肿瘤抑制作用。神经纤维蛋白还有其他功能，包括参与体细胞分裂、调节腺苷酸环化酶活性及细胞内环磷酸腺苷的生成。NF1的致病变异数量众多，目前已发现数千种不同的致病变异。许多致病变异多次被观察到，但在所研究的家庭中，没有一种变异的出现比例超过极小部分，约50%的NF1患者为新生突变所致。大多数已发现的种系NF1致病变异似乎会导致基因产物严重截短，通常是通过改变mRNA剪接实现的。该蛋白在神经系统、皮肤、骨骼和血管中高表达，主要发挥抑癌基因的作用。神经纤维蛋白的关键功能域是Ras-GTP酶激活蛋白相关结构域（GAP-related domain, GRD）（图1-3）。在正常情况下，NF1通过促进Ras-GTP向Ras-GDP的水解，促使Ras蛋白从激活状态（Ras-GTP）转为失活状态（Ras-GDP），从而有效关闭Ras信号，抑制细胞的过度增殖，因此，神经纤维蛋白它相当于细胞增殖“油门”（Ras信号）上的“刹车系统”。

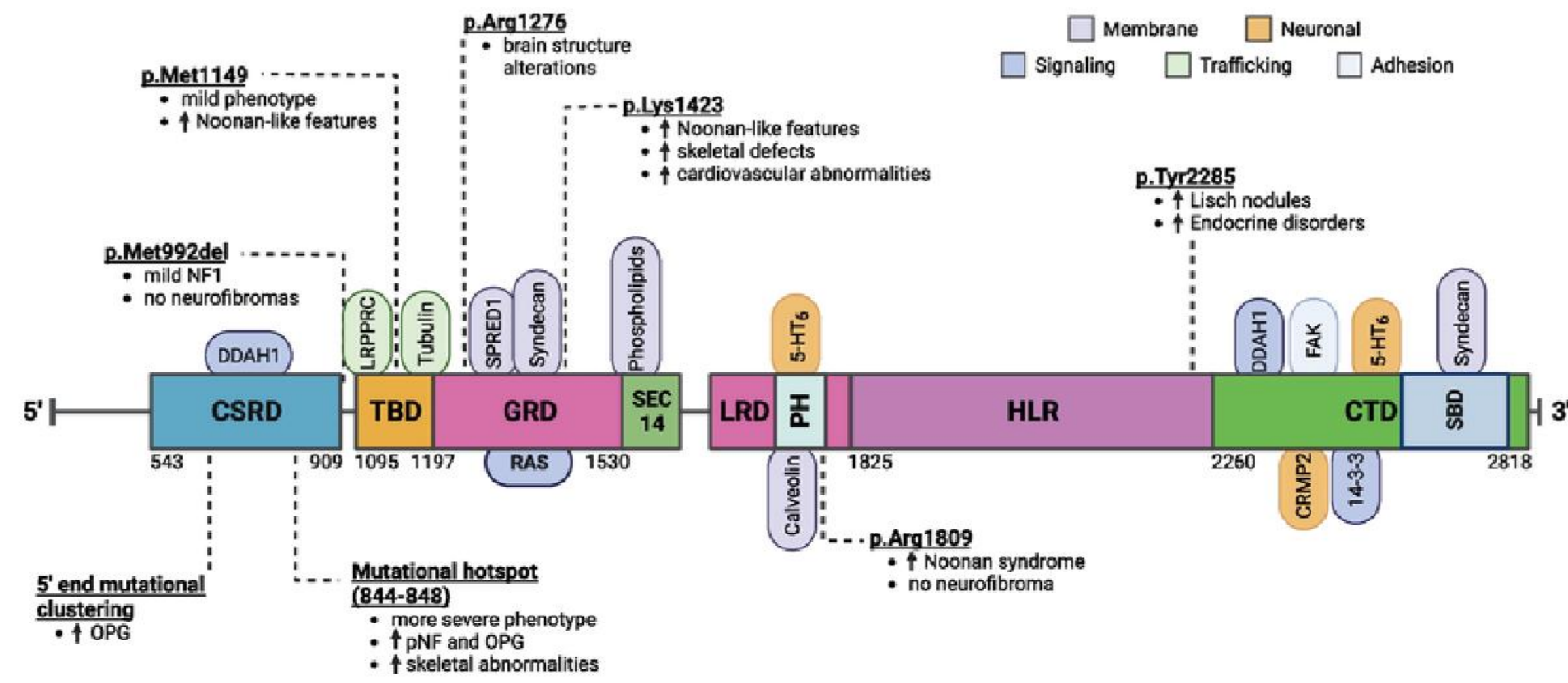


图1-3 NF1蛋白结构、相互作用域和基因型-表型相关性

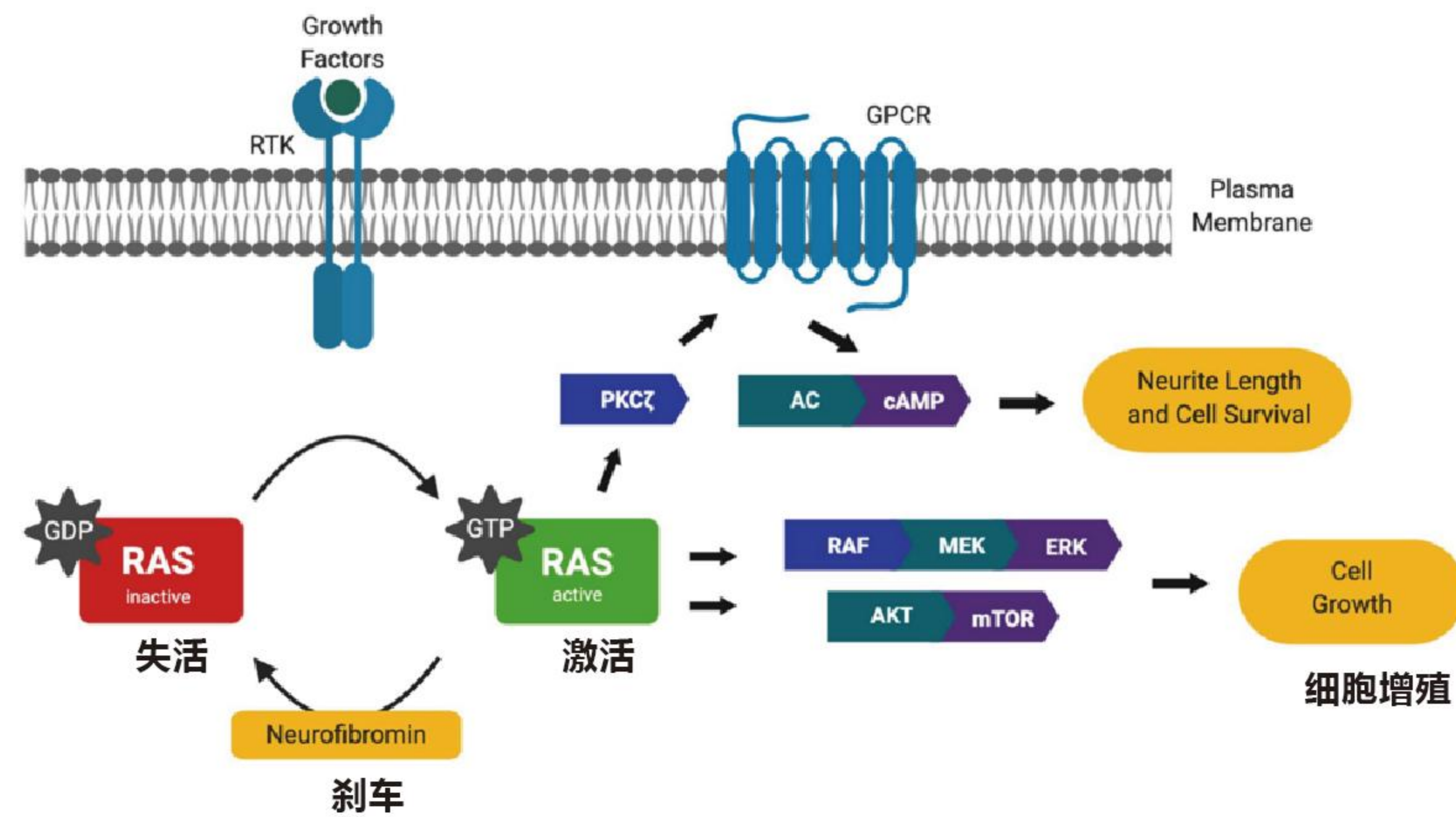


图1-4 神经纤维蛋白和 Ras 信号通路

### (2) NF1突变与功能丧失

迄今已发现超过数千种不同的NF1致病变异，包括错义突变、无义突变、剪接位点突变、移码突变及大片段缺失等。这些突变通常导致蛋白提前终止翻译或错误折叠，最终丧失Ras信号负调控功能。例如，GRD区域的错义突变（如Arg1276突变）会直接破坏“精氨酸指”结构，导致NF蛋白活性丧失。此外，无义突变主要产生截短蛋白，剪接位点突变可导致错误折叠或截短蛋白，进一步削弱NF1功能。

NF1为常染色体显性遗传病，患者体内仅保留一份正常NF1拷贝，携带一个生殖系NF1基因致病性变异，体内神经纤维蛋白表达量减半（单倍剂量不足haploinsufficiency），出现咖啡牛奶斑等症状，但不足以直接引发肿瘤。单倍剂量不足导致的神经纤维蛋白水平降低，构成了肿瘤发生的易感背景。当特定细胞（如施万细胞）发生‘二次打击’，即另一个NF1等位基因发生体细胞失活突变时，才会引发肿瘤临床上神经纤维瘤常在数年后才逐渐出现，在生命周期中，某个特定细胞（如施万细胞）中另一个正常的NF1等位基因偶然发生了体细胞变异（双倍体不全），导致该细胞双等位基因失活，神经纤维蛋白完全缺失，Ras信号失控，细胞异常增殖，形成肿瘤。这说明发病还需第二步突变事件，即“二次打击”（Two-hit hypothesis）（图1-5）。

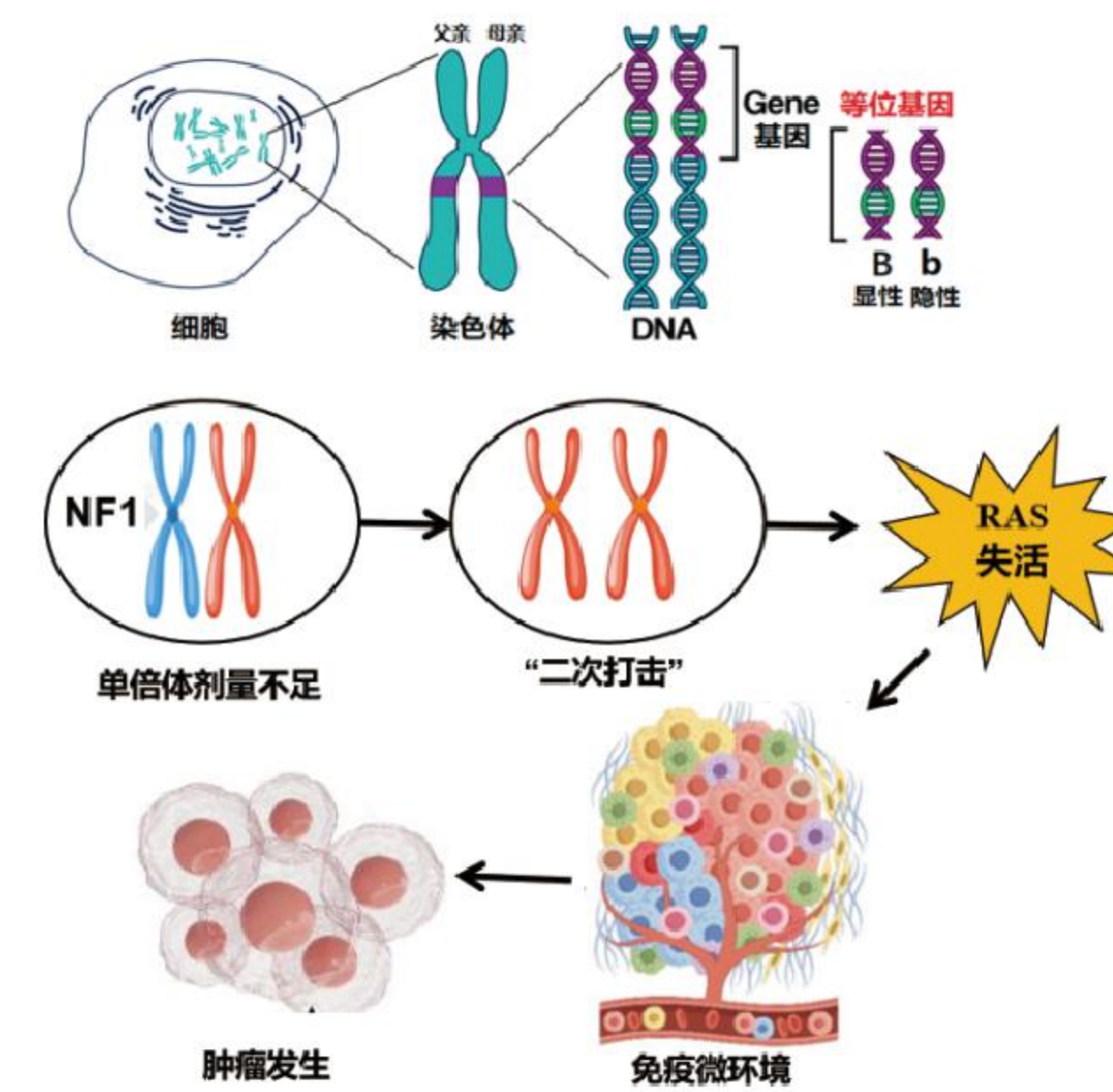


图1-5 “二次打击”导致神经纤维瘤的发生

NF1的肿瘤形成通常遵循Knudson提出的“二次打击”机制：第一次打击为胚系突变—患者出生时全身细胞已有一份NF1突变拷贝。第二次打击发生于某一局部细胞的体细胞突变如施万细胞，使另一份NF1等位基因也失活。当施万细胞（Schwann cells）同时失去两份NF1功能后，Ras信号无法关闭，细胞持续分裂，并分泌细胞因子吸引巨噬细胞、肥大细胞等免疫细胞，形成局部的肿瘤免疫微环境，最终演变为神经纤维瘤或其他肿瘤。不同NF1突变类型（如GRD突变、剪接位点突变）可能导致肿瘤表型差异，例如NF1的严重程度与突变类型和位置相关。

因此，NF1发病的本质是NF1基因双等位基因失活导致神经纤维蛋白缺失，从而解除Ras信号抑制，激活下游MAPK与mTOR等信号通路，引发细胞异常增殖。单倍体剂量不足造成的易感性叠加局部“第二次打击”突变，是神经纤维瘤逐渐形成的关键机制。

## 1.3 NF1诊断标准与诊断流程

### 1.3.1 NF1诊断标准

NF1的诊断以临床表现为主，传统国际标准要求患者满足下列8项中的任意2项：

- 6个及以上牛奶咖啡斑（Café-au-Lait Macule, CALMs）（儿童直径 $\geq 5\text{mm}$ ，青春期后 $\geq 15\text{mm}$ ）；
- 腋窝或腹股沟区雀斑（即Crowe征），青春期前出现；
- 至少2个及以上任意类型的神经纤维瘤或1个丛状神经纤维瘤（沿神经干分布的弥漫性肿块，常累及深层组织）；
- 视神经胶质瘤；
- 虹膜错构瘤（Lisch结节）或脉络膜色素斑，裂隙灯下可见，NF1的重要早期体征（儿童期即可出现，发生率随年龄增长升高）；
- 典型骨骼病变（蝶骨翼发育不全、胫骨前外侧弯曲/假关节）；
- 家族史，一级亲属（父母、子女、兄弟姐妹）确诊NF1；
- NF1基因致病变异。

2021年，神经纤维瘤病诊断标准国际共识小组发布了NF1的修订标准以及Legius综合征（LGSS）的新诊断标准。

**一级亲属，只要外加1项临床特征即可确诊；**

新生儿/婴幼儿： $\leq 6$ 个月出现 $\geq 6$ 个牛奶咖啡斑即可高度疑似，无需等雀斑出现；新增的脉络膜异常表现（LGSS患者中不存在），致病变异检测（分别检测NF1 17号染色体和SPRED1 15号染色体上的变异用于诊断NF1和LGSS），提高了NF1与包括LGSS在内的其他遗传病的鉴别诊断能力。

#### 提示框：

如果您的宝宝在婴幼儿期出现多个牛奶咖啡斑，特别是同时有腋窝雀斑或家庭史，应警惕NF1，及时咨询儿童神经科或遗传科医生。

### 1.3.2 诊断流程

现代诊断越来越依赖基因检测：主要技术包括常规下一代测序（NGS）、全外显子测序（WES）、多重连接依赖探针扩增技术（MLPA）、比较基因组杂交芯片（CMA）、mRNA 分析等，符合临床诊断标准的患者中，通过基因检测可识别出约95%的NF1致病变异。对于临床高度怀疑但外周血基因检测阴性的患者，需考虑体细胞嵌合体的可能，可对病变组织进行检测。节段型/镶嵌型NF1外周血阴性率可达30-70%，需病灶组织检测NF1基因突变；5-10%为大片段缺失（CNV），NGS易漏，需MLPA或CMA检测。

有时需要鉴别Legius综合征（LGSS）等表型相似疾病。Legius综合征（LGSS）是一种由SPRED1基因变异引起的常染色体显性疾病，其特征为多发咖啡牛奶斑（CALMs），可伴或不伴雀斑。此类CALMs常为多发且双侧分布，皮肤褶皱处（尤其是腋窝和腹股沟区域）也会出现雀斑，其CALMs表现与NF1患者的往往难以区分。

诊断流程包括：详细询问家族史和个人病史，皮肤、神经系统及眼科检查，结合影像（骨骼X线、MRI等）和遗传检测，最终由儿童神经、遗传学、皮肤科等科室协作确认。MRI是显示视神经胶质瘤、脑肿瘤以及颅神经、脊神经或周围神经神经纤维瘤，还有全身各处弥漫性或结节性神经纤维瘤的首选成像方法。新出现可疑症状（如新增神经肿块、骨骼病变）时应及时就诊并辅助影像学 and 基因检查。

### 1.3.3 检查和随访

由熟悉该疾病的医生进行年度体检。儿童每年进行眼科检查，成人定期但频率较低地进行；对儿童进行发育评估；定期监测血压；进行磁共振成像（MRI）以识别和随访临床疑似、但体格检查不明显的颅内或其他肿瘤。30岁女性开始每年进行乳腺钼靶检查，30至50岁女性可考虑每年进行乳腺MRI检查。携带NF1全基因缺失、大型或不断增大的丛状神经纤维瘤或颅内肿瘤、有症状的血管疾病、进行性骨病变或其他严重疾病表现的个体，需要更频繁的针对性随访。

MRI是显示丛状神经纤维瘤大小和范围的首选方法，也是随时间监测其生长情况的首选方法。MRI还有助于描述NF1患者的视路胶质瘤、其他脑肿瘤、脑部结构异常以及脑血管疾病的体征。磁共振血管造影在评估NF1血管病变方面很有价值。传统的影像学检查可显示NF1患者出现的骨骼异常，但在计划对骨病变进行手术治疗时，可能需要进行CT成像或三维CT重建。正电子发射断层扫描（PET）和PET/CT有助于区分良性和恶性周围神经鞘瘤，但只有通过肿瘤的组织学检查才能做出明确的鉴别。PET/CT似乎有助于指导对疑似恶性的周围神经鞘瘤进行经皮活检。

关于NF1基因筛查，无家族史的普通人群无需进行常规NF1基因筛查，但如出现多发咖啡斑、腋/腹股沟雀斑、皮下结节或骨骼异常，则应进行NF1基因检测，有条件的新生儿家庭也可开展包含NF1/NF2基因及常见遗传病基因的筛查项目；而有NF1家族史的个体应在孕前完成家族已知突变的位点验证检测，如为携带者，其子代患病风险为50%，可选择产前诊断或PGT-M；孕期若父母一方患NF1，建议进行确证性产前诊断（绒毛取样或羊水穿刺），无创DNA检测不适用于NF1，若胎儿超声提示疑似相关异常应进一步行全外显子测序（WES）和多重连接依赖探针扩增（MLPA）；由于NF1基因非常大（约350kb、60个外显子），其致病变异类型非常复杂，不仅有点突变，还有5-10%的患者存在大片段

缺失/重复，（全基因或多外显子CNV）常规的测序（如Sanger、二代测序WES/NGS）无法可靠识别这种大范围缺失或重复，因此需要MLPA 补充。新生儿若有家族史、典型皮肤或骨骼表现，应尽早进行NF1（含MLPA）检测，以便及时建立随访与干预计划。

### 1.4 NF1的临床表现

NF1是一种多系统疾病，其特征为多发性咖啡斑、间擦部位雀斑、多发性皮肤神经纤维瘤，以及学习障碍或行为问题。约半数NF1患者患有丛状神经纤维瘤，但大多数位于体内，临床难以察觉。丛状神经纤维瘤可导致疼痛、神经功能缺损，以及受累或邻近结构异常。较罕见但潜在危害更大的表现包括视神经及其他中枢神经系统神经胶质瘤、恶性外周神经鞘瘤、脊柱侧凸、胫骨发育不良、血管病变，以及胃肠道、内分泌或肺部疾病（图1-6）。

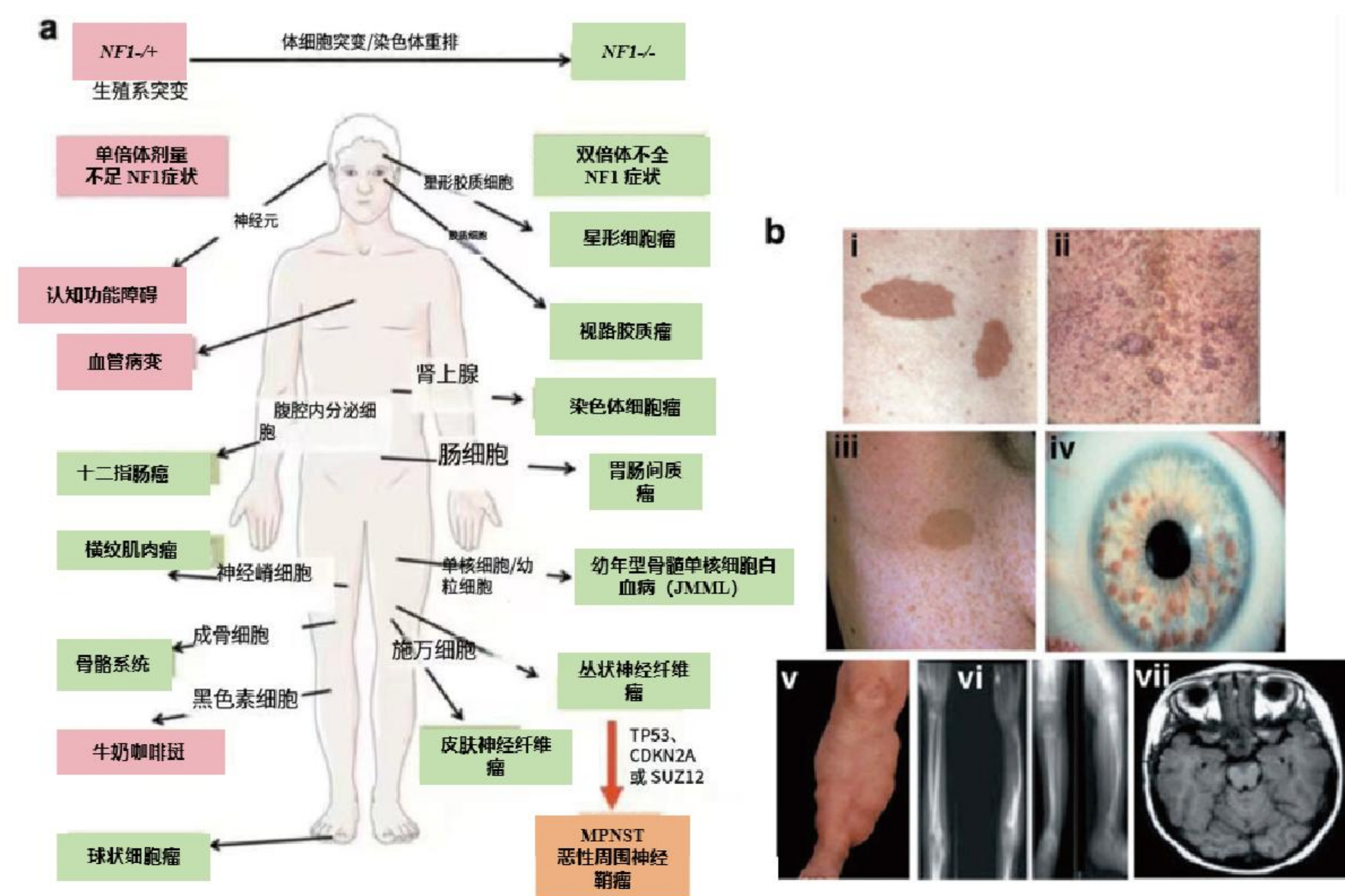


图1-6 NF1是一种多系统疾病

NF1患者中学习、行为和社会适应问题异常普遍。视神经或非视神经胶质瘤的发病率远超预期，但大多数此类肿瘤呈良性病程。NF1患者，尤其是有大量或大块丛状或深部结节状神经纤维瘤的患者，患恶性外周神经鞘膜瘤的风险很高，且发病年龄往往比普通人群更年轻、预后更差。NF1女性患者患乳腺癌的风险增加，且孕期并发症的发生率也高于预期。NF1患者常患高血压，NF1血管病变可能导致患病儿童和年轻人中风或出现其他心血管并发症。脊椎或胫骨发

育不良会使部分患者严重残疾，与NF1相关的胃肠道、内分泌或肺部疾病（尽管较少见），可能相当严重。许多特征在不同年龄段的出现频率不同（表1-1）

特征	具有该特征的人群比例	典型发病年龄	说明
牛奶咖啡斑	>99%	婴儿期和童年时期	在生命最初几年期间的数量和大小增加，斑块在年长者身上会逐渐淡化
内源性雀斑	85%	婴儿期与幼儿期	在童年时期新发频率增加
Lisch 结节	82%-98%	幼儿期	在童年时期新发频率增加
脉络膜异常	>95%	幼儿期	在儿童时期的数量和规模增加
视神经胶质瘤	15%-20%	出生-6岁	在成年人中频率较低
非光学性胶质瘤	2%-5%	任何年龄	儿童中的频率低于成人
皮肤神经纤维瘤	99%	青春期-成年期	在儿童时期不常见；在整个生命过程中大小和数量的变化不定
结节性神经纤维瘤（皮下或深层）	~15%	青春期	显示的频率是基于临床检查得出的，而在全身核磁共振成像中，频率会高出2-3倍
丛状神经纤维瘤	~30%	婴幼儿期（往往先天性的）	显示的频率是基于临床检查，全身MRI检查显示该频率为50%
恶性周围神经鞘瘤	8-13%	青春期-成年期	儿童期的横断面患病率约为2-5%
智力障碍	4%-8%	童年	贯穿一生持续存在
学习困难	50%-60%	童年	贯穿一生持续存在
行为困难	30%-67%	童年	贯穿一生持续存在
癫痫发作	6%-7%	任何年龄	
长骨发育不良	2%	婴儿期（先天性）	
营养不良脊柱侧弯	5%	6-10年	由于脊柱发育不良导致的快速进展性脊柱侧弯
非畸形脊柱侧弯	5%	青春期	轻度脊柱侧弯或脊椎异常
骨质疏松症	~20%	中年时期	骨质疏松症在各个年龄段都很常见；骨质疏松症的发生时间比一般人群更早，但在儿童中较为罕见，在年轻人中也不多见
高血压	15%-20%	任何年龄	在成人中的发病率高于儿童

表1-1NF1特定特征的发生频率

### 1.4.1 皮肤系统表现

皮肤是NF1最显著的受累系统之一，几乎所有患者（约99%）均表现出皮肤异常。

#### (1) 牛奶咖啡斑 (CALMs)

通常，NF1患者的CALMs呈卵形，边界清晰，颜色均匀（比患者皮肤的底色略深），牛奶咖啡斑为NF1的早期标志性表现，边界清晰或略模糊，浅至深棕色，直径多  $>5\text{ mm}$ （儿童）或  $\geq 15\text{ mm}$ （青春期后），数量随年龄增加。 $\geq 6$ 个典型咖啡牛奶斑是NF1的主要诊断标准之一。色素沉着也可能不规则，在较大、颜色更典型的病变内可能有雀斑或颜色更深的小CALM。它们通常在婴儿期和幼儿期出现，一旦形成，其数量和大小就会保持稳定（皮肤自身生长除外）。CALMs与周围皮肤平齐；若病变皮肤隆起，或与周围皮肤相比质地异常柔软或不规则，则可能存在深部丛状神经纤维瘤。皮肤极白或极黑的人，其病变颜色与其他部位皮肤相近，可能难以看出CALMs颜色加深。

#### (2) 腋窝及腹股沟雀斑

在NF1患者中，暴露于阳光下的部位常出现成簇雀斑，躯干、四肢近端和颈部也可能散在分布，NF1患者的皮肤摩擦处——腋窝、腹股沟以及女性乳房下方也会出现雀斑。约90%的患者可见，为NF1早期高特异性体征。

#### (3) 其他皮肤改变

幼年性黄色肉芽肿和贫血痣在NF1患者中的出现频率高于预期，对于未达到标准诊断标准的幼儿，这两种症状可能有助于支持诊断。幼年性黄色肉芽肿是小的棕褐色或橙色丘疹，可能成簇出现。贫血痣是形状不规则的斑疹，颜色比周围皮肤淡，与周围皮肤不同，摩擦时不会变红。

### 1.4.2 眼部表现

主要包括Lisch结节与视神经胶质瘤。Lisch结节是无害的虹膜错构瘤，在裂隙灯检查中，几乎所有成年NF1患者都可检测到，但在5岁以下的NF1患儿中，检测到的比例不到一半。这些病变是围绕轴突呈同心圆排列的施万细胞增生，多数各年龄段的NF1患者都会出现，且在儿童期其患病率、数量和大小会随年龄增长而增加。NF1患者有症状的视路胶质瘤通常在6岁前出现，表现为视力下降、眼球突出或斜视，但这些肿瘤可能直到儿童后期或成年才出现症状。部分患者可见眼睑下垂、眼球突出或斜视，常因眶部丛状神经纤维瘤所致。

### 1.4.3 皮肤神经纤维瘤 (cNF)

皮肤神经纤维瘤 (cutaneous neurofibromas, 简称cNF) 是边界清晰的离散性肿块，大小通常在1—2毫米至几厘米之间 (图1-7a)。其质地从柔软到坚韧不等。可为无蒂或有蒂，受累皮肤颜色和色调可能与相邻未受累皮肤相同，也可能更偏粉红、棕褐或蓝色。多数无症状，但可能会瘙痒或触痛。皮肤神经纤维瘤在儿童中罕见，但几乎所有NF1成年患者均有此病症。皮肤神经纤维瘤会在一生中持续发展，尽管其出现的速度每年可能差异很大。

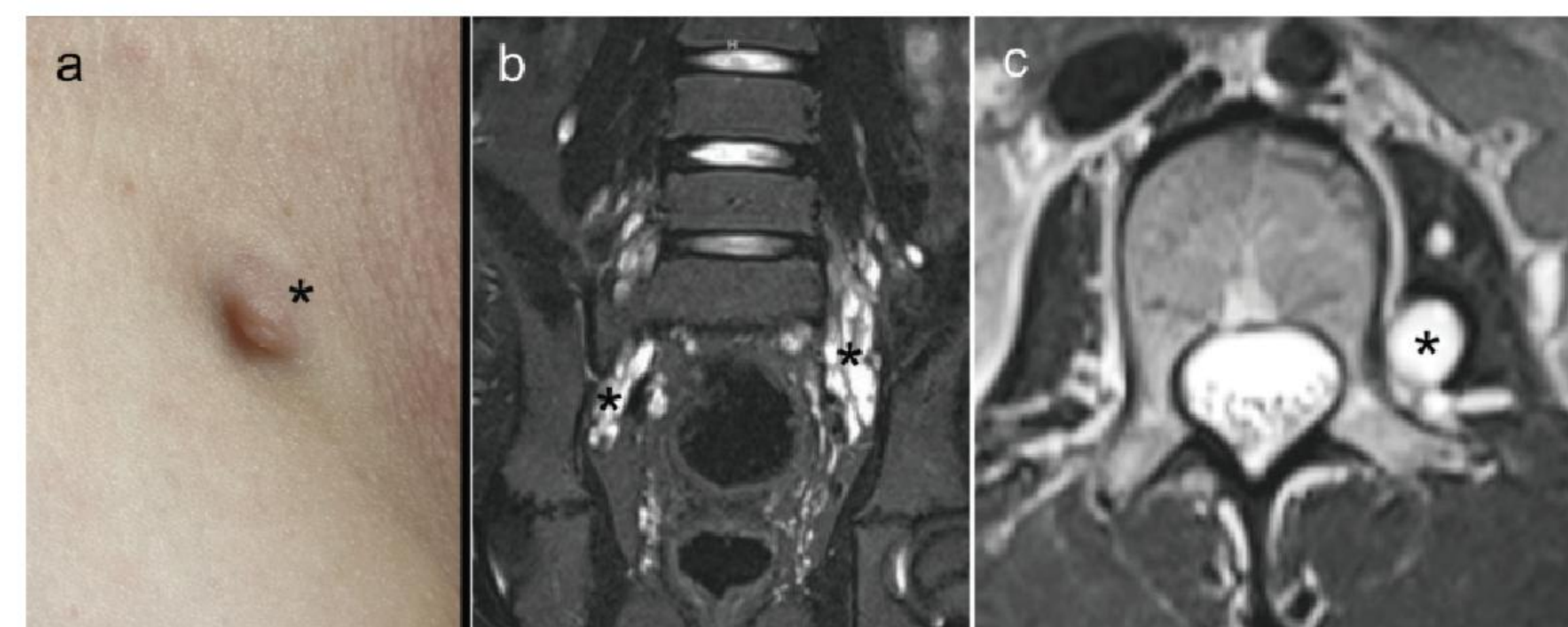


图1-7 (a)皮肤神经纤维瘤(b)脊柱周围丛状神经纤维瘤 (c)棘旁神经纤维瘤 (\*表示可能性病变)

### 1.4.4 丛状神经纤维瘤 (PN)

丛状神经纤维瘤 (plexiform neurofibromas, 简称PN) 是NF1最具临床挑战性的病变之一，可致畸形或功能障碍。NF1基因双等位基因失活可导致神经纤维瘤蛋白完全功能丧失，这是此类肿瘤中唯一可检测到的复发性体细胞突变，且似乎是肿瘤发生的必要前提。此外，肿瘤微环境介导的炎症信号（涉及肥大细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和树突状细胞），以及施万细胞与轴突间的相互作用，在肿瘤进展过程中发挥关键作用。约50%的NF1患者会因NF1基因双等位基因功能缺失突变及相关RAS信号通路激活增强而发生丛状神经纤维瘤。

#### (1) PN的主要症状

PN可出现于躯干、四肢、头颈、纵隔、盆腔或脊髓根部。约20%的PN会在儿童期出现显著增长。有症状PN可导致疼痛、运动障碍、呼吸困难或面部畸形。PN的自然史呈缓慢进展性，但在青春期和妊娠期可能出现快速增生，成年后保持稳定。

皮下神经纤维瘤位于皮肤下方（皮肤可在其表面移动）。多数触感似橡胶，呈结节状，但也可能为弥漫性，边界不清，质地柔软或不均一。浅表弥漫性神经纤维瘤上方的皮肤可能出现异常色素沉着或毛发分布。皮下神经纤维瘤可能孤立

存在，也可能成簇出现，或像沿着神经排列的珠子一样连续分布。多数体积较小，但皮下神经纤维瘤直径可长至5厘米或更大。它们可能有触痛，有时还会疼痛。

丛状神经纤维瘤可能引起疼痛、生长至毁容、导致邻近组织过度生长或侵蚀，或影响神经及其他结构的功能。浅表弥漫性丛状神经纤维瘤质地柔软、形态不规则，常伴有相关皮肤增厚、肥大和/或色素沉着。范围更广的弥漫性丛状神经纤维瘤触诊时可能有典型的“一袋蠕虫”感，提示多条神经及其分支受累。

丛状神经纤维瘤也可能质地坚硬、呈结节状，可单发，或沿神经走行一段距离，甚至累及整条神经，触诊时有“串珠”感。临床检查不明显的深部丛状神经纤维瘤也可呈弥漫性或结节状，可单发或聚集于任何神经、神经根或神经丛（参见上图1-7 b）。

## (2) NF1 - PN的监测策略

儿童：每年临床检查+必要时局部 MRI；

成人：每2-3年一次全身MRI；疼痛、肿块增大或功能下降时需及时复查。

### 1.4.5 恶性周围神经鞘瘤（MPNST）

恶性周围神经鞘瘤（Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor, 简称MPNST）是一种起源于神经鞘构成细胞的恶性肿瘤，属于肉瘤的一种，发生于身体的软组织中，例如肌肉、脂肪、肌腱、韧带、淋巴和血管、神经、以及其他用于连接和支撑身体的组织。MPNST 生长速度较快，且可能扩散到身体的其他部位。

MPNST是与NF1相关的最常见恶性肿瘤。NF1 患者中的终生风险，儿童期实际<5%、18岁以下NF1人群中真实累积风险约2-5%、40岁以下NF1人群中患病率约 8%-13%，是引起NF1生存率下降的主要原因，对于无法切除的病例，五年无事件生存率低于30%。该疾病通常由NF1基因缺失引起，NF1缺失会激活RAS-ERK通路，同时CDKN2A、TP53和PRC2复合物也经常发生改变。与普通人群相比，NF1患者的MPNST往往发病年龄更小、预后更差。大多数MPNST起源于已有的弥漫性或结节性丛状神经纤维瘤。恶变最常见的临床体征是持续性疼痛，可为新出现的症状或原有疼痛加剧。这种疼痛可能伴有肿瘤在临床上或磁共振成像（MRI）上的快速生长或质地改变。与无以下特征的NF1患者相比，存在1型全基因缺失、患有良性皮下神经纤维瘤或体内良性丛状神经纤维瘤负荷高的NF1患者，发生MPNST的风险更高。非典型神经纤维瘤患者发生MPNST的风险也异常高。

## (1) MPNST的基因组学和组织学特征

NF1-MPNST是一种高度侵袭性的软组织肉瘤，可由良性PN及交界性非典型神经纤维瘤（atypical neurofibroma, 简称AN）进展而来。AN或生物学潜能未定的非典型神经纤维瘤样肿瘤（ANNUBP）可发生于既有的丛状神经纤维瘤内部或外部，且常表现出CDKN2A和/或CDKN2B基因的杂合性缺失。生物学潜能未定的非典型神经纤维瘤样肿瘤（ANNUBP）指具有以下至少两个标准的神经纤维瘤：（a）细胞学非典型性；（b）神经纤维瘤结构丧失；（c）高细胞含量，和/或（d）有丝分裂活性每50个高功率场超过1位数，但每10hpf<3位数。符合上述条件但每10 hpf出现3至9个有丝分裂指标的肿瘤，可能更适合被视为低级别MPNST。此外，鉴于对这些肿瘤生物学的日益深入理解，建议通过免疫组化研究补充光显微镜的发现。研究显示，部分ANNUBP病例存在组织学异型性程度不同的区域；细胞异型性的严重程度与CDKN2A/B基因座的杂合性或纯合性缺失存在相关性。这提示，在NF1基因纯合缺失（\*NF1\*<sup>-/-</sup>）的细胞中，单个CDKN2A/B基因拷贝的缺失可能足以启动早期转化，形成在组织学上具有非典型特征的神经纤维瘤；而要形成ANNUBP，则可能需要CDKN2A/B基因两个拷贝均失活——这一过程由多种事件驱动，包括多梳抑制复合物2（PRC2）相关基因失活、DNA修复基因缺失以及基因拷贝数变异。

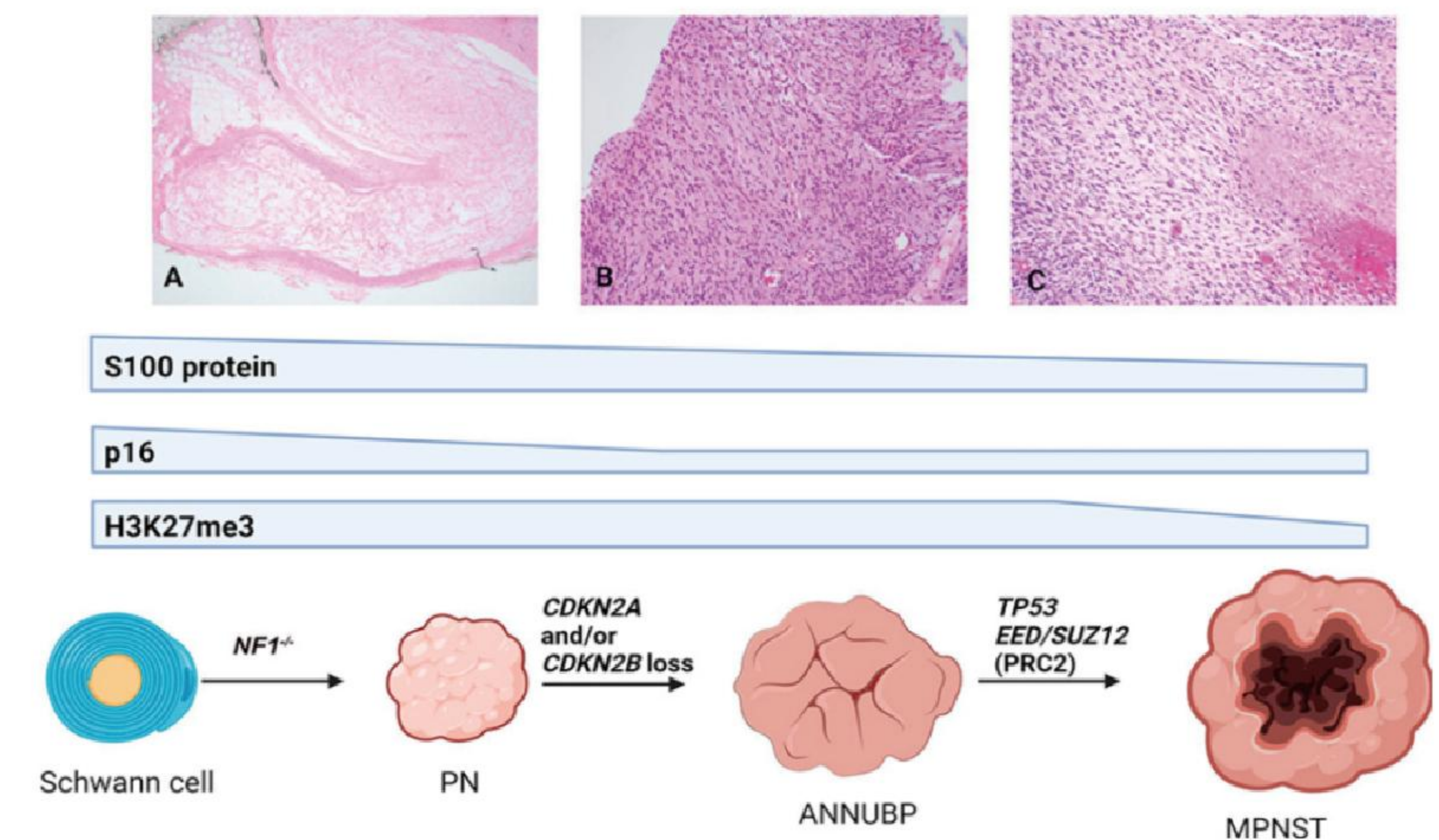


图1-8 PN向MPNST的生物学进展过程

上图展示了驱动肿瘤从前驱病变PN向ANNUBP、再到MPNST发生恶性转化的分子改变。初始致病事件为NF1基因双等位基因失活，进而形成PN；随后出现CDKN2A/B基因缺失，继而发生涉及多梳抑制复合物2（PRC2，包括EED、SUZ12基因）及TP53复合物的突变。在整个转化过程中，会逐步出现S100蛋白表达缺失、p16蛋白表达缺失（与CDKN2A基因缺失相关），最终出现H3K27me3表达缺失（与EED/SUZ12基因缺失相关）。神经纤维瘤通常表现出丰富的S100蛋白/SOX10阳性施旺细胞和CD34阳性成纤维细胞，而这两种细胞在MPNST中均为减少或缺失。此外，MPNST还表现出诸如p16减少（与CDKN2A损失相关）等特征，Ki67标记增加，核内p53阳性显著，部分与ANNUBP中已见特征重叠。值得注意的是，完全缺失三甲基组蛋白3赖氨酸27（H3K27me3）表达似乎更为可靠，因为在一半的MPNST病例中，它可通过免疫组化检测到。

#### (2) PN疑似MPNST的监测策略

对于出现症状性PN的症状发生变化（如疼痛加剧）或影像学特征提示异常（表1-2）的患者，需进一步评估并进行短间隔监测。建议的检查项目包括区域磁共振成像（MRI）联合氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层显像-计算机断层扫描（FDG-PET-CT），或联合氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层显像-磁共振成像（FDG-PET-MRI）。尽管FDG-PET成像对MPNST的检出灵敏度较高，但需注意，AN和ANNUBP也可能出现FDG高摄取，而这两类病变的管理建议和手术方案与MPNST存在差异。若影像学检查高度怀疑为ANNUBP或MPNST，建议直接进行原发肿瘤切除术；但对于影像学表现不明确的病例，通常需进行影像引导下组织活检。

临床体征与症状	影像学表现
从状神经纤维瘤(PN)疼痛	多叶状改变
- 持续性疼痛	靶征
- 夜间痛醒	不均匀强化
PN肉眼可见快速增大	边界不规则
PN质地由软/有弹性变为硬实	随访影像学显示病灶快速增大

表 1-2 提示恶性转化的临床及影像学表现

最后，外周神经鞘瘤（PNST）的病理谱较广，且存在多种易混淆的诊断类似病变，因此在组织病理学层面难以鉴别。PNST的基因组特征和甲基化谱不仅有助于疾病诊断，还对MPNST的预后评估具有意义。

#### 1.4.6 其它肿瘤

##### (1) 脑肿瘤

NF1患者的非视神经胶质瘤通常无症状，大多数是在作为常规筛查或因其他指征进行的头部MRI检查中偶然发现的。这些通常是低级别肿瘤，多年来生长缓慢或根本不生长，不过偶尔也会出现有症状和/或高级别的脑肿瘤。至少20%患有NF1且有一个非视神经胶质瘤的患者有两个或以上此类肿瘤。17%-20%患有NF1且有视路胶质瘤的患者会出现第二个中枢神经系统（CNS）胶质瘤。

##### (2) 乳腺癌

NF1女性在50岁前患乳腺癌和死于乳腺癌的风险大幅增加。NF1女性对侧乳腺癌的累积发病风险高于预期。NF1女性所患乳腺癌更可能为人类表皮生长因子受体2（HER2）阳性，并存在其他不良肿瘤标志物。

##### (3) 血液系统恶性肿瘤

尽管仍较为罕见，但NF1患儿患幼年型粒单核细胞白血病（JMML）的几率比其他儿童高出数百倍。该病初诊时的常见临床特征包括脾肿大、肝肿大以及肺部白血病浸润，外周血涂片可见髓细胞、晚幼粒细胞，有时可见有核红细胞。NF1合并JMML的患儿可能出现幼年性黄色肉芽肿，但与其他NF1患儿相比，其出现频率并无明显增加。目前尚不清楚NF1成年患者发生淋巴网状恶性肿瘤的频率是否高于预期。

##### (4) 其他肿瘤

NF1患者身上出现的多种其他肿瘤的频率可能也高于预期，包括横纹肌肉瘤、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、胃肠道间质瘤和血管球瘤等。NF1患者患其他一些癌症的风险可能也会增加。

### 1.4.7 神经系统表现

#### (1) 运动功能

NF1患儿常出现肌张力低下以及协调、平衡和精细运动功能受损的情况。与年龄、性别和体重相同的未患病儿童相比，NF1患儿的肌力也较弱。

#### (2) 智力和学习障碍

NF1患者最常见视觉空间功能缺陷，但特定学习障碍以及执行功能、记忆和语言问题也很常见。NF1患者的平均智商比普通人群低约1个标准差，4%-8%的NF1患者存在明显智力障碍（智商低于70），这一比例约为普通人群的两倍。由全基因缺失导致NF1的患者中，智力障碍更为常见。

#### (3) 行为问题包括社交能力和注意力方面的问题

患有NF1的儿童和成人都反映社交困难增多，如孤立感和同伴接纳度降低，且社交技能和亲社会行为较少。30%-50%的NF1儿童和青少年患有注意缺陷/多动障碍，且可能持续至成年。自闭症症状在NF1儿童中比较常见，25%的NF1儿童符合自闭症谱系障碍的标准诊断标准。与NF1儿童相比，成人的自闭症症状似乎不太常见。各年龄段的NF1患者都可能出现睡眠障碍。此外，情绪障碍、焦虑障碍及人格障碍等精神疾病在成年患者中也较为常见，且发生频率高于预期。

#### (4) 多发性神经病

少数（百分之几）NF1患者会出现弥漫性多发性神经病，通常与多发神经根肿瘤有关。NF1相关的多发性神经病可能无症状，也可能导致感觉障碍、疼痛或瘙痒。与未患多发性神经病的人相比，患多发性神经病的人发生恶性外周神经鞘膜瘤（MPNST）的风险似乎更高。约5%的NF1患者会出现癫痫发作，成人患病率略高于儿童。

#### (5) 癫痫

癫痫发作可能为全身性，但更多为局灶性，常与脑肿瘤、梗死区或内侧颞叶硬化有关。NF1合并癫痫的患者更易出现神经发育异常。治疗NF1患者癫痫的方法与治疗非NF1患者的方法类似。控制局灶性癫痫发作可能需要使用一种以上的抗癫痫药物，或手术切除大脑受影响部位。

#### (6) 头痛

至少半数NF1患者会出现头痛，且成人比儿童更频繁。偏头痛在NF1中最为常见，但也可能出现其他类型的头痛。头痛患者的头部MRI常显示与NF1相关的病变，但出现频率与无头痛者相近。

#### (7) 神经影像学检查

超过半数的NF1患儿在T2加权脑部MRI上可见高信号病灶（不明亮点[UBOs]或局灶性高信号区[FASI]）。这些病灶可能出现在视束、基底神经节、脑干、小脑或皮质，通常无占位效应。典型的UBOs在T1加权MRI或CT扫描上不可见。病理上，UBOs对应海绵状髓鞘病变区域。研究表明，UBOs的存在、数量、体积、位置或随时间消失与NF1患儿的学习障碍或行为异常相关，但各研究结果并不一致。部分NF1患儿可见胼胝体增大，且该情况与学习障碍有关。MRI是显示视神经胶质瘤、脑干胶质瘤（图1-9）以及颅神经、脊神经或周围神经纤维瘤，还有全身各处弥漫性或结节性神经纤维瘤的首选成像方法。正电子发射断层扫描（PET）有助于识别MPNST，高分辨率超声检查可用于鉴别皮肤和浅表丛状神经纤维瘤。

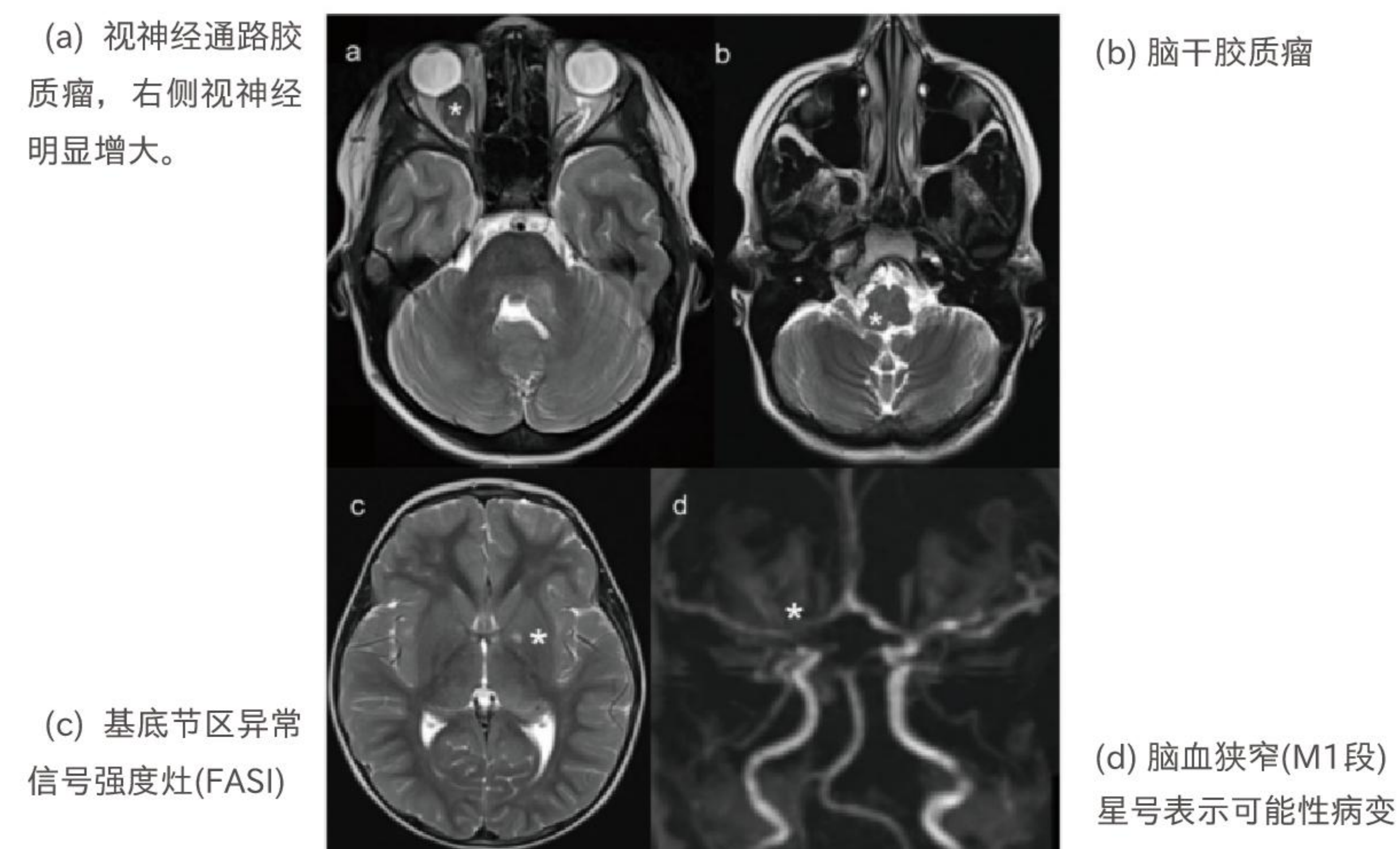


图1-9

#### 1.4.8 肌肉骨骼特征

##### (1) 长骨、蝶骨翼或脊椎发育异常

骨发育异常可能是NF1患者的原发性异常（长骨发育异常较为典型），也可能与相邻的丛状神经纤维瘤或硬脑膜扩张（脊椎或蝶骨翼发育异常）有关。这些局灶性病变中，骨折或有缺陷的骨骼愈合情况往往不尽人意。骨发育异常及其导致的长骨、颅面和脊柱畸形的手术治疗通常颇具难度，最好由经验丰富的专家完成。

长骨（最常见于胫骨和腓骨）发育异常，是NF1的一种罕见但具有特征性的表现。该病变为先天性，几乎均为单侧发病。通常在婴儿期表现为小腿前外侧弯曲。早期识别胫骨发育异常可进行支具治疗，这可能预防骨折。最初的影像学改变是髓腔变窄，弯曲顶点处皮质增厚。

蝶骨翼发育异常通常表现为眼眶不对称，但有时在颅骨成像时偶然发现。蝶骨翼发育异常通常呈静止状态，但也可能进展，偶尔会破坏眼眶的完整性，导致搏动性眼球内陷。

椎体发育异常通常表现为营养不良性脊柱侧凸，通常在6至8岁时出现，远早于常见的青少年脊柱侧凸。营养不良性脊柱侧凸的特征是短节段脊柱急剧成角，在显现后的几个月内可能迅速进展。

非营养不良性脊柱侧凸通常与NF1患者的椎体异常无关，其发病年龄和较良性的病程与常见的青少年脊柱侧凸相似。

##### (2) 骨质疏松症

在NF1患者中，全身性骨质减少比预期更为常见，骨折发生率也高于预期。与普通人群相比，NF1成年患者骨质疏松症的发病率更高，发病年龄更小。这些骨骼变化的发病机制尚不完全清楚，但NF1患者的血清25-羟基维生素D浓度往往低于预期，血清甲状旁腺激素水平升高，并有骨吸收增加的趋势。NF1患者骨

#### 1.4.9 血管受累

(1) 高血压，至少15%-20%的NF1患者会出现动脉高血压。高血压可能在任何年龄段发生，但在成年人中比儿童中更为常见。通常找不到特定病因，但高血压可能由肾动脉狭窄或主动脉中段综合征引起，这通常是NF1血管病变的表现，尤其是在儿童中。肾积水和其他尿路结构异常在NF1相关高血压患者中很常见，但在无高血压的患者中也可见。虽嗜铬细胞瘤或副神经节瘤在NF1患者中的发病率远高于普通人群，但即便如此，在成年NF1患者中的整体检出率仍不足1%这些肿瘤通常无症状，但可导致动脉高血压。

(2) 肺动脉高压是成人NF1的一种罕见但非常严重的并发症。它通常与实质性肺部疾病相关，而实质性肺部疾病本身可能是NF1血管病变累及肺部血管的一种表现。

(3) 中风，与普通人群相比，NF1患者中风更为常见，且发病年龄往往更小。与普通人群相比，NF1患者解剖学变异的狭窄或扩张性脑动脉及颅内动脉瘤更为常见。颈内动脉、大脑中动脉或大脑前动脉最常受累。狭窄区域周围会形成小的毛细血管扩张血管，在脑血管造影中表现为“烟雾状”(烟雾病)。接受原发性脑肿瘤放疗的NF1患儿发生烟雾病血管病变的几率比预期高约3倍。

#### 1.4.10 心脏问题

研究显示，NF1患儿循环系统先天性异常的发生率比预期高3.35倍（95%置信区间1.64-6.83倍）。肺动脉瓣狭窄和二尖瓣异常是NF1患者最常见的心脏缺陷。NF1全基因缺失患者的先天性心脏病和肥厚型心肌病发生率可能尤其高。心内神经纤维瘤也可能发生。

#### 1.4.11 肺部疾病

10%-20%的成人会出现与NF1相关的弥漫性肺部疾病。症状通常无特异性，可能包括劳力性呼吸困难、气短、慢性咳嗽或胸痛。虽然在患有NF1的儿童影像学检查中可能发现特征性体征，但症状通常要到三四十岁才会出现。胸部CT是诊断与NF1相关的弥漫性肺部疾病的首选方法，该病通常表现为上叶囊性和肺大疱性病变以及基底段间质性病变。NF1肺部疾病对现有药物治疗的反应往往不佳。

#### 1.4.12 生长异常

NF1患者的身高往往低于同年龄段平均水平，头围则高于平均水平。不过，极少有NF1患者的身高低于均值3个标准差以上，或头围高于均值4个标准差以上。相比之下，全基因NF1缺失的个体在2至6岁期间会出现过度生长（尤其是身高方面）。尽管女孩和男孩都会出现青春期生长速度下降的情况，但青春期发育通常是正常的。然而，青春期延迟很常见，NF1患儿也可能出现性早熟和/或生长激素过多的情况，尤其是那些患有视交叉肿瘤的患儿。

#### 1.4.13 免疫及其他系统表现

部分患者存在免疫功能异常，包括易感染及自身免疫性疾病（如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等）。皮肤屏障受损者可反复发生皮肤感染或瘢痕形成。

#### 1.4.14 预期寿命

NF1患者的中位预期寿命至少比普通人群低8年。女性患者的超额死亡率更高。恶性肿瘤（MPNST）和血管病变是NF1患者早期死亡的最重要原因。

#### 1.4.15 生活质量

与正常人相比，NF1患儿和成人的生活质量评估得分低。NF1的外观、医疗、社交和行为特征都可能影响患者的生活质量，临床抑郁症可能削弱他们的有效生活能力。一项基于丹麦人群登记的研究发现，与普通人群相比，各年龄段的NF1患者住院的可能性高出两倍多，住院频率更高、时间更长。

### 1.5 NF1治疗

#### 1.5.1 NF1疾病的管理策略

NF1患者疾病治疗的主要目标是通过早期发现和及时干预，预防或减轻并发症和发病情况，如丛状神经纤维瘤（PN）的恶性转化。鉴于NF1临床表现和治疗方案的复杂性，管理工作应由多学科团队（MDT）负责。专家共识建议的NF1-PN的诊疗具体流程参考下图1-10。如需治疗，应根据多学科团队的意见来评估选择手术还是药物治疗，包括整形外科、神经外科、眼科、骨科、普通外科、肿瘤内科、神经内科、内分泌科、影像科、病理科等共同参与。

历史上，丛状神经纤维瘤（PN）的治疗方案仅限于手术切除或减瘤。然而，医学疗法的最新进展，如MEK抑制剂，拓宽了有症状且无法手术的PNs的治疗选择范围。对于有症状、无法手术的PN，一旦确诊，目前国际共识和临床实践是首选MEK抑制剂进行系统性治疗，手术主要用于孤立病灶可切除的、怀疑有恶性变的、MEK抑制剂治疗无效或者不耐受的、特定紧急情况（如急性压迫，显著影响外观或者功能的）。

尽管如此，没有一种治疗方法对所有NF1患者都普遍有效。治疗决策，包括手术、药物治疗或密切观察，应考虑肿瘤的位置和大小、潜在并发症的风险以及患者及其家属的偏好。

多学科团队(MDT)的意见对于全面评估利弊以确定最合适的治疗策略至关重要。

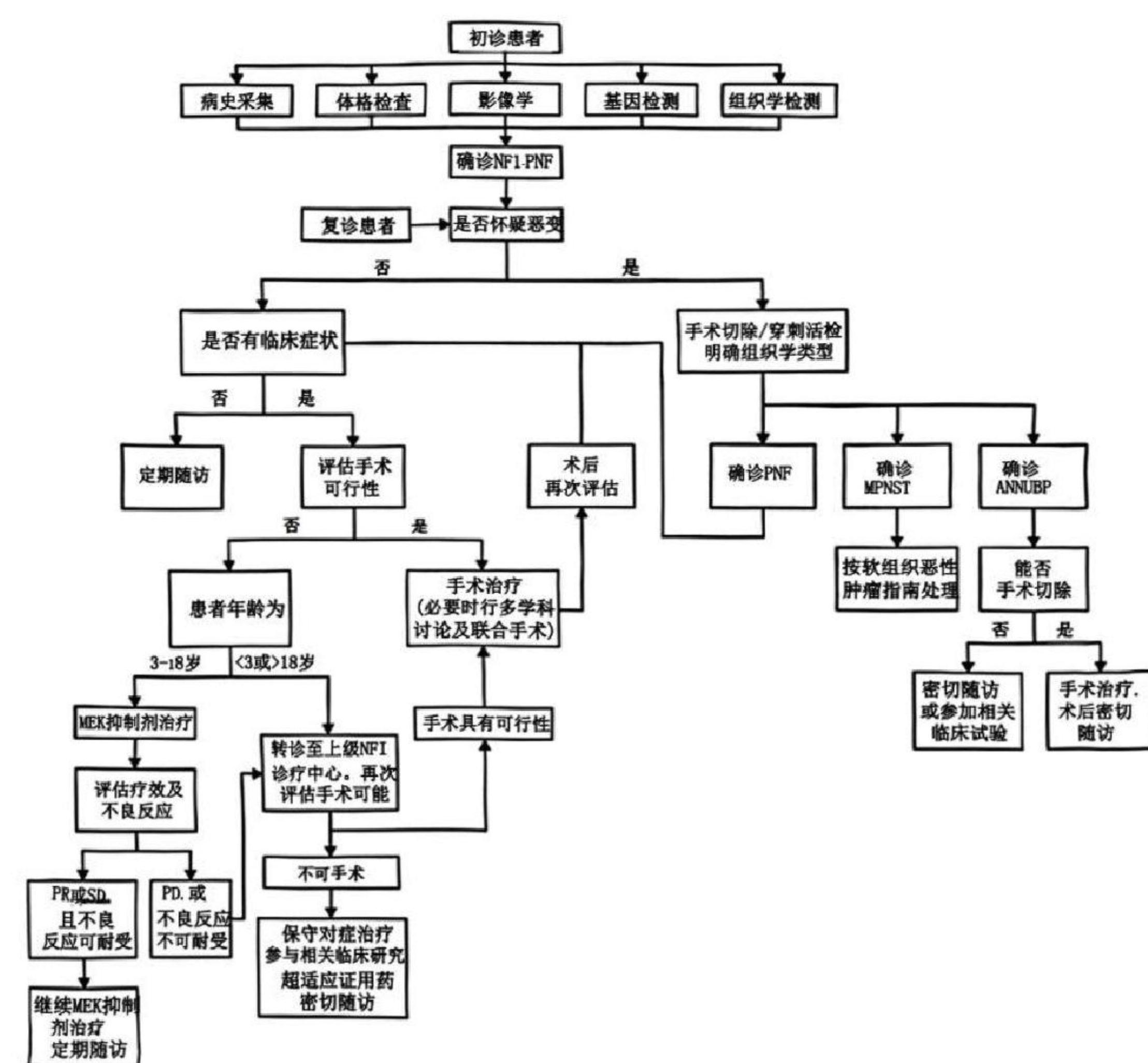


图1-10 NF1相关丛状神经纤维瘤（NF1-PN）患者的诊疗流程图

（注：PR为部分缓解；SD为疾病稳定；PD为疾病进展；  
a为非必要检查项目；b为非必要检查项目，需评估手术可行性。）

#### 1.5.2 手术治疗

推荐对产生临床症状的神经纤维瘤、具有恶变影像学证据的病灶，以及直径 $>5-6\text{cm}$ 且伴有症状或功能影响时可考虑手术。手术干预的时机目前仍有争议。手术治疗的目的是包括预防恶变、外观改善、功能恢复等，从而延长生存时间、提高生活质量及改善患者的精神心理状态。手术方式应根据肿瘤位置和类型决定。对于局限性的、可完整剥离且不损伤重要神经功能的肿瘤，可考虑全切除。但对于大多数弥漫性、包绕重要结构的丛状神经纤维瘤，手术目标应为减瘤、缓解症状和改善功能，而非根治性切除，以避免严重的永久性神经损伤。对于体积巨大和或浸润性肿瘤，考虑到其良性性质，手术策略应是切除肿瘤以缓解症状，同时保留神经功能。通过手术切除或其他非手术方法去除影响外观或引起不适的离散性皮肤或皮下神经纤维瘤。弥漫性或大型丛状神经纤维瘤可进行手术治疗，但可能会损伤受累神经或邻近组织。推荐对该类型肿瘤进

行成形手术，通过缩小肿瘤以恢复社会接受度更高的外观。所使用的手术技术取决于肿瘤的特征、部位和患者的一般状况。应根据手术需要与包括眼科医生、神经外科医生在内的多学科团队一起制订手术方案。

手术治疗是目前临床中最常使用的丛状神经纤维瘤的治疗方式。但由于PN常沿神经生长、界限不清、血供丰富，完全切除困难且风险高。术后复发率可达20-40%。手术风险高，手术难度大，系统的术前准备和评估，手术策略的选择，手术后的支持等都需要进行综合的评估，进行个性化的治疗策略选择。因此，手术应由有经验的多学科团队执行，主要目标是最大程度地改善症状和功能，并控制肿瘤进展，需权衡根治性切除可能带来的神经功能损害风险。当手术能够完整切除且不会造成严重并发症时，手术通常是丛状神经纤维瘤的推荐疗法。早期切除儿童的小型浅表性丛状神经纤维瘤，可防止其进一步发展而影响外观和功能。然而，仅有小部分（15%）丛状神经纤维瘤病例可进行完整切除，且术后复发（43%）和永久性后遗症（5-18%，主要为神经方面）较为常见。对于恶性外周神经鞘膜瘤（MPNST），广泛切除和肢体截肢并未被证实能带来生存益处，且往往会对患者的功能和生活质量造成难以接受的影响。因此，精心的手术规划至关重要，特别是考虑到外周神经手术与其他良性神经系统肿瘤手术有所不同。手术常涉及多条神经，需要从同一神经上切除多个肿瘤，或牺牲关键神经束。对于其他与NF1相关的病症，如视神经胶质瘤（OPG）或蝶骨发育异常，也可考虑手术治疗，其目的是保护视力并改善眼球运动。NF1的进展性通常需要更复杂的手术技术，包括制作用于修复的大面积精细移植物，并进行稳定固定以防止骨质问题。若可能，手术彻底切除恶性外周神经鞘瘤是首选治疗方法；化疗对部分患者可能有益。营养不良性脊柱侧凸常需手术治疗，而非营养不良性脊柱侧凸通常可采用保守治疗。

### 1.5.3 放疗

由于NF1患者本身对辐射诱导的第二肿瘤（如MPNST）和血管病变较为敏感，对于良性肿瘤（如丛状神经纤维瘤），应严格避免放疗。但在治疗恶性肿瘤（如MPNST）时，放疗仍是重要的辅助治疗手段，需由多学科团队（MDT）严格评估利弊后谨慎使用。鉴于NF1患者对放疗继发第二肿瘤及血管病变风险增高，儿科PN原则上不首选放疗；若用于MPNST辅助或姑息，需MDT充分权衡利弊。过去，放疗用于治疗PN是借鉴了对神经鞘瘤和脑膜瘤等类似良性肿瘤的治疗方法，但给出明确的治疗建议证据不足。然而，对于一些患者，尤其是那些因发病情况或手术风险而无法采用其他治疗方法的患者，放疗可被视为局部控制和症状管理的手段。此类决策需MDT审慎考量，权衡其潜在利弊，并与手术、全身治疗或临床试验等其他治疗方案作比较。

### 1.5.4 针对丛状神经纤维瘤（NF1-PN）的药物治疗

#### 1.5.4.1 司美替尼（Selumetinib）

研究表明，司美替尼治疗可缩小大多数2岁及以上1型神经纤维瘤病（NF1）患者无法手术的丛状神经纤维瘤大小，并缓解相关症状，多数患者疼痛显著缓解，生活质量评分上升。常见不良反应为皮疹、胃肠不适、轻度心功能下降与眼部视网膜改变（SRD为主）。2020年4月，FDA批准司美替尼（Selumetinib）胶囊用于2岁及以上、无法手术的NF1-PN患儿。2025年9月司美替尼颗粒剂在美国获批上市，适用于1岁及以上有症状且无法手术的NF1相关PN儿科患者。2025年11月，司美替尼胶囊获批用于有症状且无法手术的NF1相关PN成人患者。

在中国，2023年4月28日，中国国家药品监督管理局正式批准司美替尼胶囊进口注册，明确用于3岁及以上伴有症状、无法手术的NF1相关PN儿童患者。同年9月1日，阿斯利康宣布科赛优®在中国正式商业上市，填补了国内NF1靶向治疗的空白。2024年1月1日起，司美替尼被纳入国家医保乙类目录，报销范围限定于其在中国获批的NF1适应症（即3岁及以上伴有症状、无法手术的NF1相关PN儿童患者，司美替尼针对于中国成人的适应证尚未获批）。

#### 1.5.4.2 芦沃美替尼片（Luvometinib）

2025年5月29日，复星医药宣布，自主研发的1类新药芦沃美替尼片（商品名：复迈宁®）正式获得国家药品监督管理局批准上市。作为一款高选择性MEK1/2抑制剂，复迈宁本次获批的适应症用于治疗2岁及2岁以上伴有症状、无法手术的丛状神经纤维瘤（PN）的I型神经纤维瘤病（NF1）儿童及青少年患者。复迈宁的获批填补了NF1相关治疗需求，为患者提供了新的治疗选择。研究发现，通过抑制MEK活性，可以有效抑制肿瘤的无限增殖和生长，这也成为近年来相关疾病靶向治疗的热点。芦沃美替尼片的II期试验数据显示，在儿童NF-PN患者中，芦沃美替尼临床获益率为100%，中位随访25.1个月时，基于神经纤维瘤和神经鞘瘤应答评估标准（Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis, REiNS）研究者评估的经确认的客观缓解率（ORR）为60.5%，1年缓解持续时间率（DOR）为87.6%，起效更快，中位至缓解时间仅4.7个月，有效缓解肿瘤疼痛，且耐受性良好，为患儿提供了非侵入性的靶向治疗选择。芦沃美替尼为片剂、每日一次。

#### 1.5.4.3 Mirdametinib与其他MEK抑制剂

2025年2月11日，美国FDA批准Mirdametinib（商品名Gomekli）用于治疗2岁及以上NF1相关丛状神经纤维瘤患者，它在成人与青少年中显示明显疗效（II期总体缓解率约42%），Mirdametinib的获批上市为患者提供了新的治疗选择。

其他如Binimetinib、Trametinib等MEK抑制剂也在临床试验中显示潜在活性，其长期安全性仍需观察。

#### 1.5.4.4 MEK抑制剂常见不良反应与处理策略

MEK抑制剂（Selumetinib、Mirdametinib、Trametinib、Binimetinib、Luvometinib等）具有相似的不良反​​应谱。已公布的临床数据中，最常见不良反应包括：

皮疹、痤疮样皮炎、腹泻、恶心、肌酸磷酸激酶（CPK）升高、轻度肝酶升高、心脏射血分数（LVEF）轻度下降、多数不良反应为1-2级，可通过对症处理及剂量调整控制。规范管理可显著提高治疗依从性和安全性。

##### 皮肤不良反应（皮疹、痤疮样皮炎、甲沟炎）：

发生率高（>60%），多为1-2级。

处理：

预防：早期涂抹保湿剂、避免日晒、使用低刺激沐浴用品

轻度：外用弱至中效糖皮质激素、克林霉素凝胶/甲硝唑

中度：可加用口服多西环素/米诺环素4-6周

重度（≥3级）：暂停MEK抑制剂，皮肤科会诊后减量或延迟治疗

##### 胃肠道反应（腹泻、恶心、呕吐）：

处理：

轻度腹泻：口服蒙脱石散、补液

中度：洛哌丁胺

严重腹泻（≥3级）或脱水：暂停用药、静脉补液，症状改善后减量重启

恶心：5-HT3受体拮抗剂（如昂丹司琼）、分次小量饮食

##### 心功能降低（LVEF下降）：

MEK抑制剂可导致可逆性心肌功能抑制（通常轻度）。

监测：基线 + 用药后1个月 + 每3个月行超声心动图，心肌酶、BNP必要时检测

处理：

LVEF降低<10%且仍>50%：继续治疗，加强监测

LVEF降低≥10%或<50%：暂停用药，心内科评估后在恢复后减量重启

持续下降：停药

##### 眼部毒性（视网膜脱离、视网膜静脉阻塞、视力模糊）

可能引起浆液性视网膜脱离（SRD为主），虽然多数在停药后可逆，但必须高度重视。用药期间若出现任何视力模糊、视物变形、视野缺损等症状，必须立即停药并寻求眼科专科检查。

监测：

基线眼科检查

视力改变时随访OCT

处理：

轻度SRD：继续用药并密切观察

中度/重度或出现视力明显下降：暂停用药、眼科处理，恢复后可减量重启

避免与高风险眼病患者合用相关药物

##### 肌酸磷酸激酶（CPK）升高、肌痛

处理：

1-2级：补液、避免剧烈运动，继续观察

≥3级：暂停用药，排除横纹肌溶解；症状改善后可减量重启

##### 肝功能异常（ALT/AST升高）

处理：

1-2级：继续用药，但每2周复查

≥3级：暂停，必要时使用保肝措施；改善后以低一级剂量重启

##### 血压升高

部分MEK抑制剂（尤其Trametinib、Binimetinib）可能引起高血压。

处理：

轻度：生活方式调整 + 单药降压

≥2级：降压治疗后继续

持续控制不佳：暂停MEK抑制剂，改善后减量重启

持续异常：停药

#### 1.5.4.5 MEK抑制剂使用总体建议

- (1) 基线评估：心脏超声、眼科检查、肝肾功能、肌酸磷酸激酶（CPK）
- (2) 定期监测：每 4-8 周评估不良反应与实验室指标
- (3) 剂量管理：根据不良反应级别进行持续/暂停/减量/停药的阶梯式策略
- (4) 多学科团队（MDT）管理：皮肤科、心内科、眼科、儿科/肿瘤科联合随访
- (5) 患者教育：加强用药依从性、症状识别以及预防措施

#### 1.5.4.6 其他靶向与实验性疗法

Cabozantinib（多靶点酪氨酸激酶抑制剂）在早期研究中对疼痛及肿瘤体积亦有改善作用。mTOR抑制剂（如everolimus）疗效有限，但部分患者获益。免疫治疗与基因疗法策略正处于探索阶段。

### 1.5.5 针对恶性外周神经鞘瘤（MPNST）的治疗

#### 1.5.5.1 局部MPNST的治疗

与其他组织学类型的软组织肉瘤类似，根治性肿瘤切除（R0切除，指手术切缘无肿瘤残留）仍是局部MPNST唯一可治愈的治疗方式。切除MPNST（尤其是起源于主要神经的肿瘤）后，患者术后并发症发生率可能较高。研究显示，无论肿瘤位于何处，切缘阴性（R0）与镜下切缘阳性（R1，指显微镜下可见肿瘤残留）患者的生存率无显著差异。即便实现切缘阴性切除，MPNST仍有复发倾向，尤其是肿瘤直径 $\geq 5\text{cm}$ 的高级别肿瘤及NF1相关型MPNST。

放疗在NF1相关型MPNST患者中的应用价值存在争议，在儿童患者中尤为明显，由于NF1患者发生放疗诱导性肉瘤的风险升高，因此需谨慎权衡放疗的利弊。基于高级别软组织肉瘤的相关研究数据，对于肿瘤直径 $\geq 5\text{cm}$ 的高级别MPNST或手术切除不完全（R1或R2，R2指肉眼可见肿瘤残留）的患者，通常推荐进行放疗。对于四肢MPNST，新辅助放疗（术前放疗）可能具有一定优势：其总放疗剂量更低、治疗周期更短，且可能使肿瘤降期（降低肿瘤恶性程度或缩小肿瘤体积）。研究表明，放疗可改善局部控制率（减少肿瘤局部复发），但无法提高总生存期（OS）。

目前尚无评估新辅助/辅助化疗（术前/术后化疗）在MPNST中应用价值的随机对照研究数据，其临床应用也存在争议。临床实践中常参考软组织肉瘤的治疗指南，欧洲癌症研究与治疗组织（EORTC）开展的试验回顾性分析显示，MPNST患者的治疗结局与其他类型软组织肉瘤相似。蒽环类药物（如多柔比星）联合异环磷酰胺仍是新辅助化疗的标准方案。

#### 1.5.5.2 转移性MPNST的治疗

遗憾的是，在接受根治性治疗的MPNST患者中，40%-60%会进展为晚期疾病（转移性疾病），且此类患者的预后仍较差。以蒽环类药物为基础的细胞毒性化疗仍是转移性MPNST的标准治疗方案，患者中位生存期为1-2年。选择联合化疗还是单药蒽环类药物治疗，需结合患者个体因素（如合并症、身体机能状态）综合判断。一项对EORTC试验中175例MPNST患者的回顾性分析显示，患者总体化疗缓解率为21%；其中，多柔比星联合异环磷酰胺方案的疗效最佳，中位无进展生存期（PFS）为26.9周（范围：22.4-35.1周）。由于MPNST中拓扑异构酶II $\alpha$ （topoisomerase-II $\alpha$ ）表达上调，拓扑异构酶抑制剂依托泊苷也成为一种可选的细胞毒性治疗药物（如SARC006试验中采用的方案）。尽管MPNST相关研究数据有限，但也可参考软组织肉瘤的治疗指南，考虑其他细胞毒性治疗方案。基于MPNST的发病机制（生物学特征）及患者对传统治疗的低反应性，研究者针对转移性MPNST开展了多项潜在靶点的探索，并设计了多种组织学类型特异性靶向治疗试验。由于MPNST中存在Ras/Raf/MEK/ERK通路过度激活，研究者对MEK抑制剂（MEKi）的疗效进行了探索。然而，临床前研究显示，单药MEK抑制剂仅能产生短暂的抗肿瘤活性，且易导致肿瘤耐药，因此，目前正开展多项评估MEK抑制剂联合治疗方案疗效的研究，以提高抗肿瘤活性。美国约翰斯霍普金斯医学院一项回顾性研究中报道常见的一线化疗方案为异环磷酰胺/多柔比星，有少数（6.3%）患者使用了帕唑帕尼单药口服；挽救性化疗方案中，基于长春新碱/伊立替康/替莫唑胺（VIT）\长春新碱/伊立替康/替莫唑胺（VIT）+二甲双胍或伊立替康和替莫唑胺（IT）方案在4例患者中显示出最长的疾病稳定时间或死亡时间，最高达47周，值得在未来的临床试验中进一步探索。

## 1.6 正在开展的NF1疗法与未来研究方向

(1) 通过干扰各种关键细胞信号通路治疗与1型神经纤维瘤病（NF1）相关的恶性外周神经鞘膜瘤（MPNST），目前正在临床前模型和早期临床试验中积极研究。

(2) 目前正在对NF1相关神经胶质瘤进行多项临床前和临床研究。

(3) 在模型系统中，也正在研究纠正主要致病NF1变体的基因疗法。

(4) 目前正在开展临床研究，以评估针对NF1相关的脊柱侧凸、白血病、皮肤神经纤维瘤、疼痛、便秘和高血压，以及认知、学习、行为、社交和运动障碍的治疗方法。

(5) 耐药机制与联合策略：部分患者对MEK抑制剂无反应或继发耐药，提示需联合免疫或mTOR通路靶向。

(6) 长期安全性研究：关注儿童期长期用药对发育、心功能及生殖系统的影响。

(7) 生物标志物探索：通过液体活检或影像组学预测疗效及恶变风险。

(8) 基因修复与RNA疗法：CRISPR或反义寡核苷酸治疗在动物模型中已初见希望。

(9) 关于MPNST新型药物联合方案及新型治疗策略的临床前和临床研究在持续开展中。

## 1.7 NF1相关遗传咨询

NF1以常染色体显性方式遗传。约半数患者的NF1是新发致病变异所致。NF1患者的每个子女有50%的几率遗传致病变异。外显率接近100%；因此，遗传了NF1致病变异的儿童预计会出现NF1症状，但患病儿童的症状可能比患病父母严重得多（或轻得多）。若已知家族致病变异，可对高风险妊娠进行产前检测和胚胎植入前遗传学检测。详细内容参见本手册“第五章 遗传咨询”。

### 提示框：

如果您有生育计划且家族中有NF1患者，建议主动咨询临床遗传学家或遗传咨询师，以获得个性化的风险评估和生育选择指导。

### 结语：

NF1是一种复杂且异质性强的遗传性肿瘤易感疾病。过去十年，分子机制研究揭示了NF1基因在RAS信号中的关键调控作用，并推动了靶向治疗的临床突破。MEK抑制剂的应用，使许多无法手术的儿童PN患者首次获得显著缓解。然而，NF1仍为全身性疾病，其管理应以多学科协作、长期监测与患者教育为基础。未来，随着基因与分子靶向治疗的发展，NF1患者有望实现更精准和个体化的治疗。

### 本章主要参考文献：

1. Miller DT, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*, 2021;23(8):1506-1513. doi:10.1038/s41436-021-01170-5
2. 中国罕见病联盟神经纤维瘤病专家委员会. 神经纤维瘤病I型诊疗中国专家共识（2023版）. *中华医学杂志*, 2023;103(26):1965-1977. doi:10.3760/cma.j.cn112137-20230510-00888

3. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1430-1442. doi:10.1056/NEJMoa1912735
4. Fangusaro J, Onar-Thomas A, Young Poussaint T, et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):1011-1022. doi:10.1016/S1470-2045(19)30277-3
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neurofibromatosis Type 1 (Version 2.2024).
6. Imataka G, Kuwashima S, Hayashi S, et al. Neurofibromatosis Type 1 and MEK Inhibition: A Comprehensive Review with Focus on Selumetinib Therapy. *J Clin Med*. 2025;14(14):5071. Published 2025 Jul 17. doi:10.3390/jcm14145071
7. 中国神经纤维瘤病注册系统（CNNFR）2024年度报告. 北京协和医院罕见病中心, 2025.
8. Legius E, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1. *Genet Med*, 2021;23(8):1498-1505.
9. Kallionpää RA, Määttänen J, Leppävirta J, Peltonen S, Peltonen J. Pregnancy and the Risk for Cancer in Neurofibromatosis 1. *Genes Chromosomes Cancer*. 2025;64(2):e70017. doi:10.1002/gcc.70017
10. Oztsun G, Armstrong A, Hirbe AC. Mirdametinib, an FDA-Approved MEK1/2 inhibitor for adult and pediatric NF1-associated plexiform neurofibromas. *Expert Opin Investig Drugs*. 2025;34(9):665-673. doi:10.1080/13543784.2025.2558656
11. Fisher MJ, Shih CS, Rhodes SD, et al. Cabozantinib for neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2021;27(1):165-173. doi:10.1038/s41591-020-01193-6
12. Armstrong AE, Belzberg AJ, Crawford JR, Hirbe AC, Wang ZJ. Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *BMC Cancer*. 2023;23(1):553. Published 2023 Jun 16. doi:10.1186/s12885-023-10996-y
13. 中华医学会整形外科学分会神经纤维瘤病学组. 丛状神经纤维瘤的全病程管理专家共识(2025版). *中华医学杂志*, 2025, 105(05):331-345. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20240809-01824.
14. Fisher MJ, Blakeley JO, Weiss BD, et al. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol*. 2022;24(11):1827-1844. doi:10.1093/neuonc/noac146
15. Lalvani S, Brown RM. Neurofibromatosis Type 1: Optimizing Management with a Multidisciplinary Approach. *J Multidiscip Healthc*. 2024;17:1803-1817. Published 2024 Apr 23. doi:10.2147/JMDH.S362791
16. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17004. Published 2017 Feb 23. doi:10.1038/nrdp.2017.4
17. 刘美伶, 周亚兵, 王晓强. 儿童1型神经纤维瘤病颅内肿瘤性病变的治疗进展[J]. *上海交通大学学报（医学版）*, 2024, 44(3):399-406.
18. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. 1998 Oct 2 [Updated 2025 Apr 3]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>.
19. Kerashvili N, Gutmann DH. The management of neurofibromatosis type 1 (NF1) in children and adolescents. *Expert Rev Neurother*. 2024;24(4):409-420. doi:10.1080/14737175.2024.2324117
20. 杨满红, 王平, 夏迪等. 《I型神经纤维瘤病多学科诊治指南(2023版)》解读. *疑难病杂志*, 2023, 22(11):1121-1125. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.11.001.
22. 杨吉龙主编 《恶性周围神经鞘瘤的诊疗及新进展》，天津科技翻译出版有限公司，2022年10月第一版
23. Lindy Zhang, Kathryn M Lemberg, Ana Calizo etc. Analysis of treatment sequence and outcomes in patients with relapsed malignant peripheral nerve sheath tumors, *Neuro-Oncology Advances*, Volume 5, Issue 1, January-December 2023, vdad156



**第二章**  
2型神经纤维瘤病 (NF2)



## 2.1 NF2简介

2型神经纤维瘤病(NF2)是一种常染色体显性遗传肿瘤易感综合征，患者易发生双侧前庭神经鞘瘤和其他多种神经系统肿瘤。由NF2基因失活性突变所致，发病率约为1/25,000。

## 2.2 NF2基因与分子机制

### (1) NF2基因的结构和功能

NF2基因位于22号染色体长臂，大小约110kb，包括17个外显子（如下图所示），该基因编码肿瘤抑制因子Merlin蛋白。

细胞遗传位置:22q12.2, 22号染色体长臂上的1区2带2亚带  
基因大小:110kb, 17个  
编码产物:Merlin蛋白(抑癌作用)

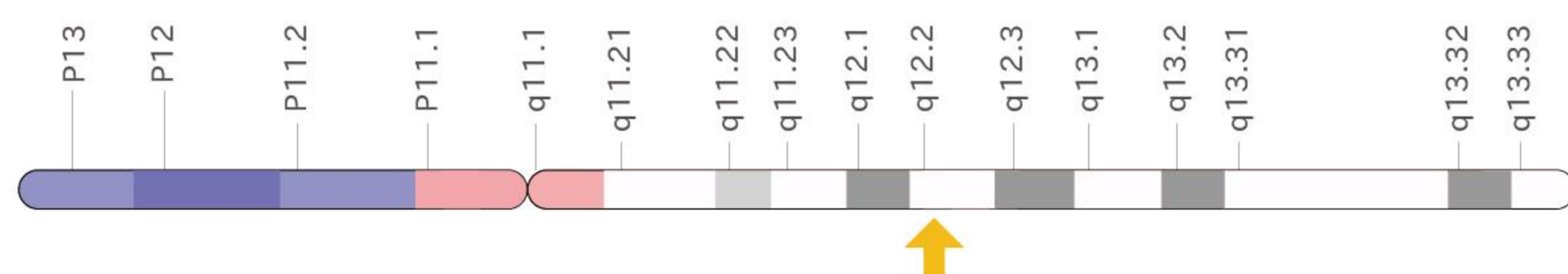


图2-1 NF2基因信息

Merlin蛋白是一种肿瘤抑制因子，可控制细胞的生长、增殖和形态有关的细胞信号通路。Merlin蛋白在人类胚胎发育过程中以高水平广泛表达，但是在成年人中，其表达、分布较为有限，在Schwann细胞、脑膜细胞、晶状体纤维细胞和神经细胞中观察到高水平的Merlin表达。

### (2) NF2基因的突变和功能丧失

NF2的发病模式符合“二次打击(second-hit)”模型：即遗传型NF2中，第1次突变来源于父母或者生殖细胞，因而使每个细胞都有1个突变基因，成为癌前状态，在体细胞遭受第2次突变时即有可能发生肿瘤；但是，非遗传性NF2的2次突变都发生在体细胞。体细胞突变的患者中，只有小部分正常细胞中带有基因的结构突变。最近的研究表明，非家族性的NF2患者中有20%~33%发生了体细胞突变，并且发生体细胞突变的患者携带突变基因的比例很小或没有从血液样本中检测到体细胞突变。大量研究结果表明，NF2基因的突变导致了其编码的Merlin蛋白失活变性，Merlin蛋白的失活变性会使其失去负向调节Schwann细胞增殖的功能，使得Schwann细胞过度增殖。

### (3) NF2基因突变类型

NF2突变类型主要包括：错义突变、无义突变、同义突变、剪接突变、框移突变（移码突变）、框内突变以及大片段插入或缺失。目前为止，HGMD收录NF2基因致病变异数据只有200多条，现有新增患者多数为新发突变。

### (4) NF2基因突变类型和机体发病的关联

目前认为，患者基因突变类型与临床表型的轻重程度存在相关性。移码突变或无义突变会导致截短型Merlin蛋白表达，这与较严重的NF2临床表型有关；错义突变或框内突变及大片段插入或缺失则与较轻的NF2临床表型有关。一项分析纳入了268例NF2异常特征已明确的患者，发现存在截短型Merlin蛋白与诊断年龄更小相关，也与脑脊膜瘤、脊柱肿瘤和第八颅神经除外的颅神经肿瘤患病率更高相关。截短型Merlin蛋白患者通常也会更早出现前庭神经鞘瘤，并出现更多的皮肤肿瘤。目前也有证据显示，这些差异会显著影响生存期，错义突变患者的生存期最长，而外显子2-13的截短突变患者生存情况最短。NF2基因突变位点的位置亦与疾病的严重程度有关。整体而言，NF2基因的2-13外显子发生截短突变患者的病情最为严重；如突变发生在3'端（14、15号外显子），则脑膜瘤的数量相对较少、死亡风险更低。基于NF2基因突变类型的严重等级评分（UK Neurofibromatosis Type 2 Genetic Severity Score），可以更好地评估该病突变类型与临床表型严重程度和预后的关系（表2-1）。

突变严重程度	亚组	临床特征	定义
组织嵌合体	1A	推测的组织嵌合体	符合散发性NF2的临床标准，但未通过2个独立组织样本检测到相同的NF2致病性突变的分子学证实
	1B	确认的组织嵌合体	通过2个或更多独立组织样本检测到相同的NF2致病性变异，分子学证实为嵌合型NF2
经典型	2A	轻度NF2	血液中检测到完整或嵌合的NF2致病性变异（排除2B/3组），包括：错义变异、框内缺失/重复、涉及启动子区/外显子1的缺失、外显子8-15的剪接位点变异、外显子1的截短变异、血液中除外显子2-13截短变异外的嵌合型；或遗传了NF2但血液中未检测到NF2/SMARCB1/LZTR1致病性变异
	2B	中度NF2	血液中检测到完整或嵌合的NF2致病性变异，包括：外显子1-7的剪接变异、不包含启动子区/外显子1的大片段缺失、外显子14-15的截短变异、血液中外显子2-13截短变异的嵌合型
严重型	3	重度NF2	血液中存在完整的NF2外显子2-13截短突变

表2-1 英国NF2突变严重程度评分

## 2.3 NF2的诊断标准

NF2诊断困境集中在早期识别难，早期单侧听力下降、轻微耳鸣等症状常被误诊为中耳炎、突发性耳聋等常见病，且多数患者无家族史。

### 2.3.1 NF2诊断标准

满足下表中诊断条件A、或诊断条件B、或诊断条件C，即可临床诊断NF2

诊断条件	诊断内容
诊断条件A	双侧听神经瘤
诊断条件B	不同部位的2个NF2相关肿瘤(神经鞘瘤、脑脊膜瘤、室管膜瘤)中检测到同一NF2基因突变
诊断条件C	满足以下2个主要标准，或1个主要标准+2个次要标准：
主要标准	单侧听神经瘤；NF2患者的一级亲属；≥2个脑脊膜瘤；血液或正常组织中检测到NF2突变。
次要标准a	室管膜瘤、神经鞘瘤。(同类病变可累积计数)
次要标准b	青少年囊下或皮质性白内障、视网膜错构瘤、40岁以下视网膜前膜、脑脊膜瘤。(同类病变不可累积计数)

表2-2 NF2诊断标准

### 2.3.2 鉴别诊断

NF2诊断困境集中在早期识别难，早期单侧听力下降、轻微耳鸣等症状常被误诊为中耳炎、突发性耳聋等常见病，且多数患者无家族史。

(1) 散发性前庭神经鞘瘤：散发性前庭神经鞘瘤在一般人群中相对常见。虽然这些肿瘤是单侧的，但其诊断在部分病例中可引起混淆。单侧前庭神经鞘瘤为NF2首表现的可能性与患者年龄相关。对于小于30岁的年轻个体，有相当大的风险出现对侧前庭神经鞘瘤，所以应密切监测此类患者的这种可能性。即便家族史阴性，它们也可能代表新发的体细胞镶嵌变异。30岁后诊断为前庭神经鞘瘤的患者存在种系遗传性NF2的可能性低，但镶嵌型病例可能在中老年发病。对

病。对于单侧前庭神经鞘瘤合并多发性非皮肤神经鞘瘤的患者，也必须考虑由LZTR1变异所致的神经鞘瘤病。

(2) 其他神经鞘瘤病：NF2常多发神经鞘瘤，但也存在其他神经鞘瘤病，这些类型不伴双侧前庭神经鞘瘤，并可导致多发性非皮肤外周和颅内神经鞘瘤。这些综合征可能由SMARCB1变异(即SMARCB1-SWN)、LZTR1变异(即LZTR1-SWN)，或22号染色体长臂上较大的遗传事件(即22q-SWN)所致，也可能没有可识别的种系或镶嵌变异(即未分类神经鞘瘤病)。其中LZTR1相关神经鞘瘤病与NF2的诊断重合度最高，因为此类患者除了有其他肿瘤外，可能还有单侧前庭神经鞘瘤。由于NF2功能丧失在神经鞘瘤发病中的关键作用，非NF2相关神经鞘瘤病患者的神经鞘瘤或脑脊膜瘤中也有NF2基因的体细胞变异，但这种变异并不见于种系细胞。现认为该基因功能缺失是某些肿瘤形成的前提。

(3) NF1：NF2和NF1是不同染色体的基因变异所致。尽管如此，这些遗传疾病在临床表现上的部分重叠偶尔也会混淆诊断。NF1与NF2的关键差异包括：

- ①Lisch结节为虹膜隆起的色素性错构瘤，是NF1的典型表现，而相当一部分NF2患者无此表现；
- ②NF2相关神经鞘瘤极少恶变为恶性周围神经鞘膜肿瘤(MPNST)，而NF1患者发生MPNST的风险则高得多；
- ③“哑铃状”的脊神经根肿瘤在NF2及NF1中均可见，但在NF1中为神经纤维瘤，在NF2中为神经鞘瘤；
- ④NF2不伴有NF1中常见的认知功能障碍；
- ⑤NF1中常见胶质瘤，尤其是星形胶质细胞瘤，但在NF2中不常见。NF2中常见室管膜瘤，主要累及脊柱。

(4) 家族性脑脊膜瘤：家族性脑脊膜瘤是一种罕见疾病，与NF2基因异常无关。部分病例可能与SMARCE1、SUFU或BAP1种系变异相关，还有一部分病例迄今没有明确遗传原因。

## 2.4 NF2的临床表现

### 2.4.1 NF2的发病年龄和病程发展

NF2患者通常在15~25岁出现症状，发病年龄跨度大，且发病年龄与疾病严重程度相关。

不同NF2患者的临床表现可存在较大差异，一般可分为重型（Wishart型）和轻型（Gardner型）。Wishart型患者常在20岁之前发病，其合并颅内、椎管内多发肿瘤，病情进展较快。而Gardner型患者的发病年龄常较大，除听神经瘤外，可不并发其他肿瘤，其病情进展较慢。

儿童的NF2诊断常被延迟，因为最初的表现可能是皮肤肿瘤和眼部异常。偶尔有患者晚至70多岁才被诊断，病变通常为惰性生长的肿瘤。青春期NF2患者因为雌激素和生长激素的刺激，可能导致体内肿瘤生长加速。女性怀孕期间，雌激素与孕激素可能导致肿瘤生长加速。

#### 儿童时期:

1. 皮肤可见的神经鞘瘤
2. 眼部问题:
  - 白内障（常见）
  - 弱视或者斜视（不常见）
  - 视网膜错构瘤和视网膜前膜（不常见）

#### 成年阶段:

1. 双侧前庭神经鞘瘤（在青壮年中发展；罕见病例中年龄更早一些）
2. 骨髓和其他神经鞘瘤
3. 脑膜瘤
4. 室管膜瘤

表2-3 NF2贯穿于一生的疾病特征

### 2.4.2 NF2相关病变的发生率

病变涉及系统	发生率 (%)
<b>神经系统病变</b>	
双侧听神经瘤	90~95
其他脑神经鞘瘤	24~51
脑膜瘤	45~58
椎管内肿瘤	63~90
a、髓外肿瘤（脊膜瘤、神经鞘瘤）	55~90
b、髓内肿瘤（室管膜瘤）	18~53
周围神经病变	高达66
<b>眼科病变</b>	
白内障	60~81
视网膜前膜	12~40
视网膜错构瘤	6~22
<b>皮肤病变</b>	
皮肤肿瘤	59~68
皮肤斑块	41~48
皮下肿瘤	43~48

表 2-4 NF2相关病变的发生率情况

### 2.4.3 NF2神经系统肿瘤

#### 2.4.3.1 前庭神经鞘瘤

NF2患者中95%的成人具有双侧前庭神经鞘瘤，通常在30岁之前产生。

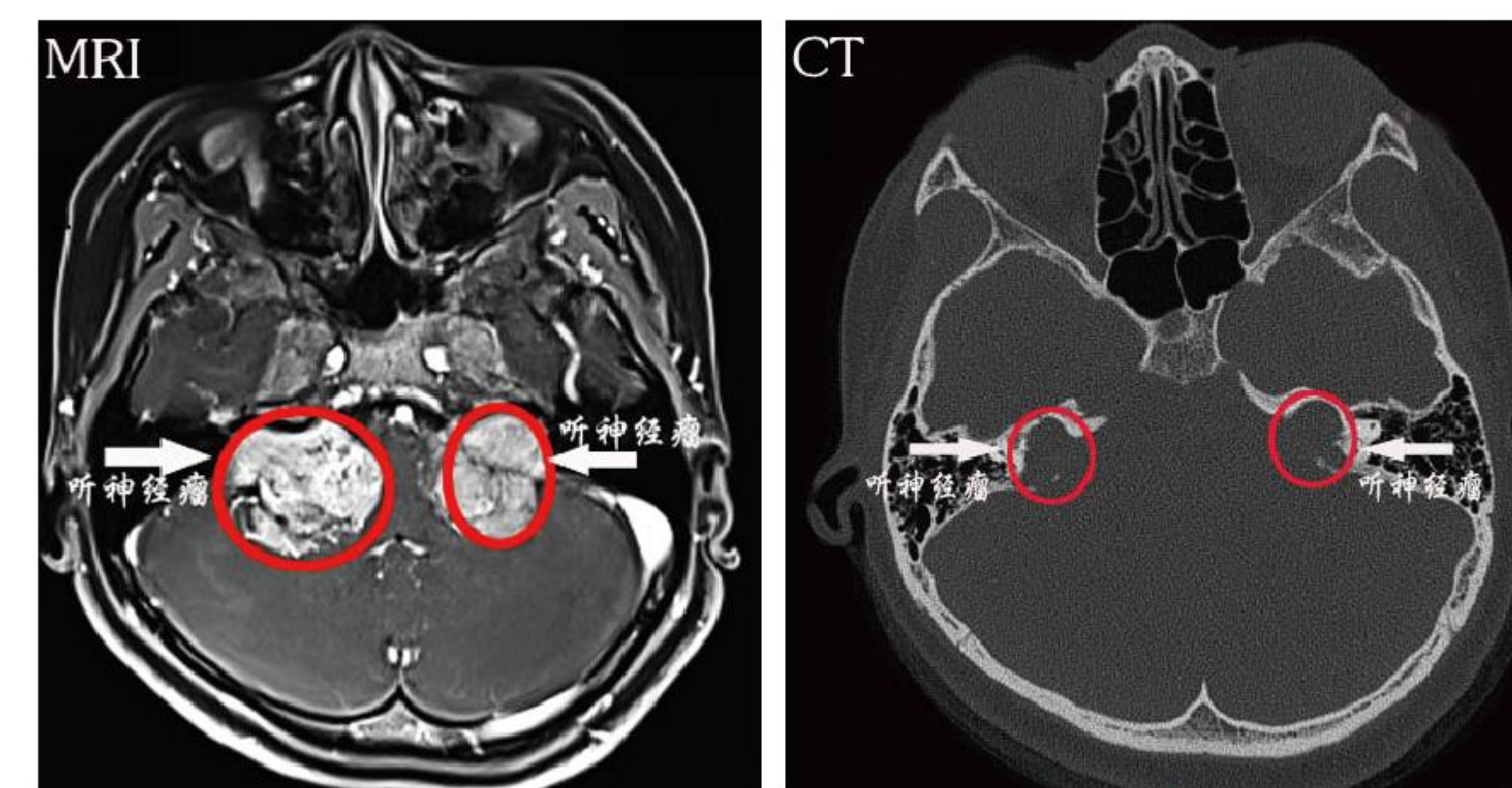


图2-2 双侧前庭神经鞘瘤

前庭神经鞘瘤，又称听神经瘤，是起源于施万细胞的第八颅神经肿瘤，组织学呈良性。可引起耳鸣、听力下降、平衡功能障碍（走路不稳、头晕）等。听力下降最初通常为单侧，虽可呈突发性，但一般呈逐步进展性，最终导致耳聋。严重的眩晕（天旋地转感）在疾病后期才会出现。



图2-3前庭神经鞘瘤的症状

NF2相关前庭神经鞘瘤通常为多灶性，呈多结节状（如图2-4图所示），不均匀生长，上前庭神经和下前庭神经的发生率相当。肿瘤位于前庭神经下部时，听力下降明显；位于神经上部时，听力下降表现相对轻微。

此类肿瘤导致听力损失的机制尚不完全明确，肿瘤大小及生长速度与听力损失程度的相关性较低。尽管NF2患者的前庭神经鞘瘤在组织病理学上几乎均为良性。但因其解剖位置和双侧发病特点，却是并发症的重要诱因。若未及时干预治疗，前庭神经鞘瘤可向内延伸，进而挤压脑干并引发严重临床症状。

### Vestibular Schwannoma (VS)

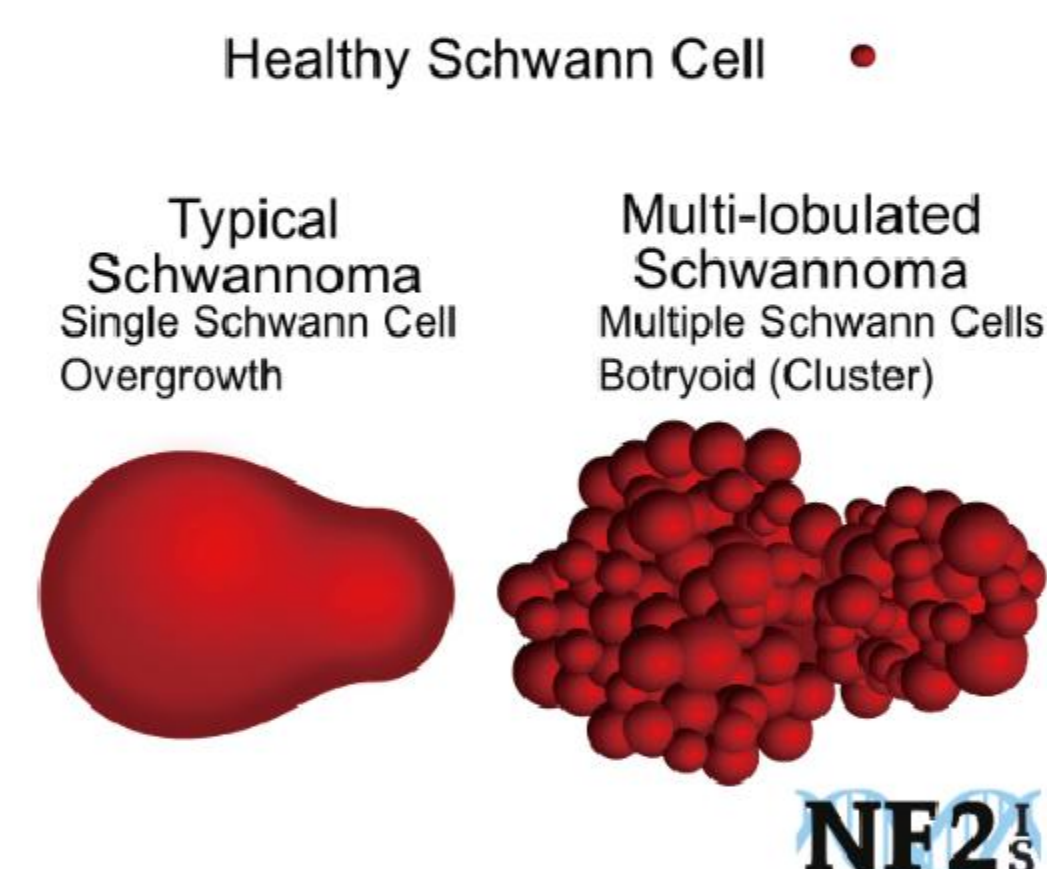


图2-4 NF2基因突变引起神经鞘膜细胞异常增生

### 2.4.3.2 脑脊膜瘤

约半数NF2患者合并脑脊膜瘤，且常以多发性为特征。脑膜瘤发病率随年龄增长而增长，终身发病风险可达75%。脑膜瘤起源于脑或脊髓脑膜的蛛网膜颗粒细胞，在NF2中脑部发病要比脊髓常见，其中颅内90%，脊膜瘤仅10%。颅内常见于大脑凸面（37.3%）、矢状窦和大脑镰旁（29.7%）以及颅底（27.1%）。由于肿瘤的累积占位效应，多发性脑脊膜瘤是NF2患者发生并发症的主要原因之一。

与散发性脑脊膜瘤相比，NF2相关脑脊膜瘤往往更早发病，且比前者具有更高的增殖活性。组织病理学上，NF2相关脑脊膜瘤更常为非典型或间变性肿瘤。在儿童期诊断脑脊膜瘤的患者中，约20%存在NF2。颅内多发脑膜瘤是影响NF2患者生存期的重要因素，伴有颅内多发脑膜瘤的NF2患者的生存期明显缩短。合并脑膜瘤的NF2患者其相对病死率为不合并脑膜瘤患者的2.5倍。尽管如此，多数情况下脑脊膜瘤发展进程缓慢，相关症状可迁延数年或数十年。

NF2相关脑膜瘤的症状与其大小和位置相关。脑脊膜瘤可引起颅内的压力增高。其成因主要包括肿瘤本身的占位效应，或是肿瘤压迫脑脊液循环通路造成的脑积水，而因肿瘤压迫脑组织引起的脑水肿则相对少见。患者症状表现多样，包括头疼、恶心、呕吐、视力下降等。此外，由于肿瘤压迫不同大脑功能区的影响，可能引起患者情绪、性格、言语功能、肢体协调能力及记忆力等方面的异常变化。

### 2.4.3.3 脊柱肿瘤

NF2脊柱椎管内肿瘤较为常见，发生率为63%-90%，主要包括室管膜瘤、神经鞘瘤和脊膜瘤等，其中神经鞘瘤最常见，恶性肿瘤罕见。脊柱神经鞘瘤的发生率约为55%-90%，脊膜瘤的发生率约为20%。许多患者存在多发细小的马尾神经鞘瘤，可长期无症状。脊膜瘤、椎管内、椎旁神经鞘瘤多生长缓慢。NF2室管膜瘤的发生率约为18%-53%，常位于延颈髓交界和颈髓的脊髓内。与散发肿瘤不同，NF2室管膜瘤患者常无明显症状。有症状者主要表现为背痛、肢体无力与相应节段的感觉障碍等，病变位于高位颈髓者可有呼吸困难。此外，因延颈髓交界处肿瘤可导致脑脊液循环受阻，进而导致患者出现头疼、呕吐和视力改变等表现。

#### 2.4.3.4 其他脑神经鞘瘤

除前庭神经鞘瘤 (CN VIII) 外, 约1/4的NF2患者其他颅神经发生神经鞘瘤, 三叉神经是最常见部位。相较于常见的前庭神经鞘瘤, 非前庭神经的神经鞘瘤症状不典型, 常被漏诊误诊。肿瘤累及多个颅神经时, 症状复杂叠加更易混淆。

嗅神经 (CN I)、视神经 (CN II) 神经一般情况下不被雪旺细胞包裹, 发生神经鞘瘤极罕见。动眼 (CN III)、滑车 (CN IV)、外展 (CN VI) 神经鞘瘤临床表现相近, 常见症状为复视、头痛, 动眼神经鞘瘤还可引起眼睑下垂。三叉神经是最大的颅神经, 具有眼支、上颌支、下颌支三个分支。三叉神经鞘瘤 (CN V) 可起源于三叉神经任何节段, 临床表现常与受累部位神经对应。三叉神经鞘瘤最常见的首发症状是面部麻木, 其他常见症状包括头疼、面部疼痛、面部感觉异常、咀嚼无力、复视等。面神经鞘瘤 (CN VII) 的临床表现以不同程度的面部无力为主, 还可伴随眩晕、耳鸣、听力下降等, 与前庭神经鞘瘤临床表现相重叠。因VII、VIII颅内段解剖位置相邻, 导致二者有时难以鉴别。

后组颅神经舌咽神经、迷走神经、副神经、舌下神经 (CN IX、X、XI、XII) 中, 神经鞘瘤主要发生于颈静脉孔。它们通常比面神经鞘瘤更常见, 但比三叉神经鞘瘤少见。当肿瘤与后组颅神经相影响时, 会引起言语障碍、味觉异常、吞咽困难、声音嘶哑、自主神经功能障碍、神经疼、头颈疼痛等症状, 严重影响患者的生活质量。

#### 2.4.3.5 外周神经鞘瘤

尽管NF2患者首先于脑部和脊柱产生肿瘤, 但躯体和四肢的外周神经亦可发生神经鞘瘤, 大约50%的患者存在四肢相关神经鞘瘤。此类神经鞘瘤有时可呈丛状形态, 但与丛状神经纤维瘤相比, 生长更为缓慢, 进展为恶性周围神经鞘瘤 (MPNST) 的可能性较低。臂部和腿部的神经鞘瘤可能会引起疼痛、软弱和其他的症状。

#### 2.4.4 皮肤表现

(1) 斑块样病变, 位于皮内并微微凸起。这些斑块可能比周围皮肤着色更深, 并可能伴有毛发增加。

(2) 皮下结节常可触及, 有时结节沿着周围神经走向分布。这些肿瘤代表着神经肿胀。

(3) 偶尔也可见到与NF1患者中类似的皮内肿瘤。这些肿瘤常为神经鞘瘤, 而非神经纤维瘤。皮肤神经鞘瘤不会对身体产生影响。



图2-5 皮肤斑块

#### 2.4.5 眼部疾病

研究报道约33%~75%的NF2患者存在眼部病变。虽然双侧前庭神经鞘瘤等全身表现集中在青年期出现, 但眼部疾病往往出现得更早, 尤其是儿童患者中。眼部病变包括皮质性或后囊下白内障、视网膜前膜增生、视网膜错构瘤和视神经鞘脑膜瘤。此外, 视盘水肿、视神经萎缩、眼球运动障碍、弱视、眼凸、瞳孔和眼睑功能障碍以及神经营养性角膜炎也可作为间接体征观察到。

NF2白内障患者多在青少年期确诊, 晶状体浑浊会导致光线折射异常、视觉聚焦障碍, 进而出现视物模糊、畏光等症状, 且症状随浑浊加深持续进展。视网膜的异常状况包括错构瘤、视网膜前膜增生与黄斑区病变, 这类病变可能会影响视力, 严重时还可能引起视网膜脱离。

斜视和弱视在NF2患者中常发生, 可能与疾病累及III、IV、VI颅神经相关。正常状态下小于6个月的儿童会偶发生理性斜视斜视, 系神经功能未完全发育成熟所致, 而年长儿童斜视非正常状态。临床中弱视通常由斜视引起, 由于NF2患者多与颅神经病变等器质性因素相关, 矫正效果多欠佳。

约有5%-10%的NF2患者存在眼眶肿瘤引起视力异常和眼睛向外突出，通常为脑膜瘤。临床中需要准确评估此类肿瘤的发展情况制，以定针对性方案。此外，NF2患者常并发脑积水，可引起不可逆的视力损伤；常见于有后颅窝肿瘤、室管膜瘤或大的幕上脑膜瘤的患者。

## 2.5 NF2患者的检查

疑似NF2患者的初始评估应包括详尽采集临床病史和家族史，神经系统检查，细致的皮肤和眼部检查，以及脑部和全脊柱的增强MRI。

### 2.5.1 身体检查

神经系统检查，细致的皮肤和眼部检查。

神经系统检查包括基础神经检查，认知功能、平衡能力和协调能力的评估。

应该进行全面的皮肤检查以评估皮肤肿瘤负荷，应触诊可疑病灶。为了区分NF1和NF2，内科医生检查应该包括两种疾病相关特征的评估，皮肤应该检查咖啡斑、雀斑、神经纤维瘤（NF1中描述的）和神经鞘瘤（NF2和神经鞘瘤病）。

眼部检查包括裂隙灯检查和检眼镜检查，以识别白内障、视网膜前膜和错构瘤，最好由具备NF2相关经验的眼科医生实施。

### 2.5.2 听力学检查和影像学检查

听力学检查包括常规听力测试、言语分辨率测试和ABR测试。

影像学检查包括常规头颅MRI平扫+增强检查，最好行薄层头颅MRI增强或者内听道MRI增强检查以识别很小的前庭神经鞘瘤。

推荐任何疑似NF2的患者行全脊柱的增强MRI检查，以评估脊髓受累程度并排除脊髓压迫。

当症状提示肿瘤可能位于身体的其他位置(比如颈部、胸部，腹部，四肢、臀部等)的时候，有必要进行一些相应位置的MRI检查。

### 2.5.3 基因检测

推荐对所有疑似神经鞘瘤病易感综合征的患者实施基因检测。虽然对符合临床标准的患者基因检测并非诊断NF2-SWN所必需，但该检测可能具有帮助评估病情等作用（基因检测流程图见图2-6）。

对于不符合诊断标准且没有遗传学数据的年轻患者，基因检测尤其有帮助（基因检测流程图见图2-7）。新发NF2病例常见，患者在就诊时可能还不满足临床诊断标准。为尽量减少疾病表现相关并发症，必须尽早识别NF2-SWN患者。

对NF2-SWN患者的一级亲属(非兄弟姐妹)实施基因检测也很重要，即使其没有临床特征，也可根据NF2致病变异诊断该病。

推荐对所有疑似NF2的患者进行全面的分子遗传学评估，包括有以下任一情况的患者：

- (1) 一级亲属患NF2-SWN(即父母、兄弟姐妹或后代患病)
- (2) 多发脊柱肿瘤(神经鞘瘤、脊膜瘤)
- (3) 皮肤神经鞘瘤
- (4) 30岁以下个体出现明显的散发性前庭神经鞘瘤
- (5) 25-30岁以下个体出现孤立性脑脊膜瘤或非前庭神经鞘瘤
- (6) 25-69岁者至少2处不同部位的脑脊膜瘤或非前庭神经鞘瘤

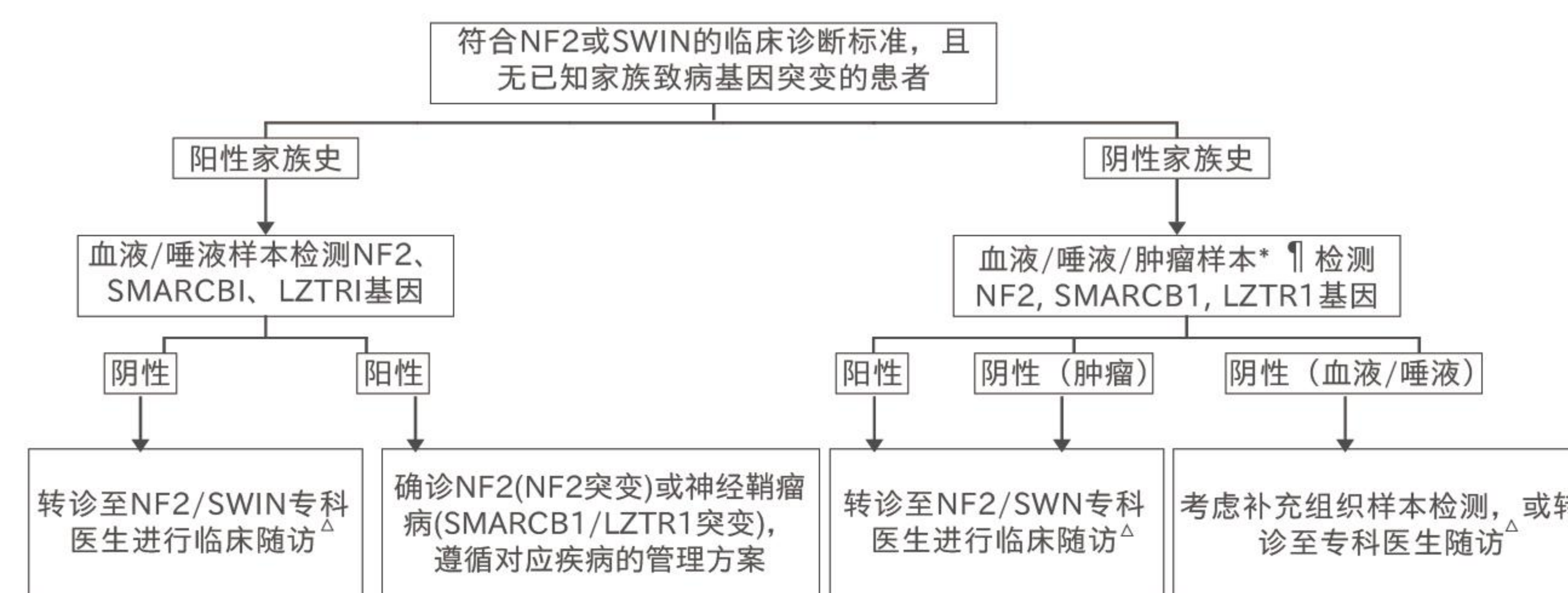


图2-6 符合临床诊断标准的NF2/SWN患者的基因检测流程

#### 图注：

\* 神经纤维瘤病2型（NF2）和 schwannomatosis（SWN）的镶嵌病例已有大量文献记载。通常，检测从血液开始，可能还需要其他受影响的组织（例如，两个独立的肿瘤），以识别共同的变异，并区分胚系变异和体细胞变异。值得注意的是，之前基因检测结果正常的个体可能是镶嵌型，因此应确认检测是否使用了最新的技术，并尽可能包含受影响的组织。

† 在需要进行肿瘤/组织检测的情况下，石蜡包埋的样本可能不被接受。有关样本要求的具体情况，请咨询检测实验室。

△ 一项无信息量的基因检测（即阴性或意义未明的变异）并不能排除神经纤维瘤病2型或脊髓神经鞘瘤的诊断，应考虑转诊至神经纤维瘤病2型/神经鞘瘤病专科医生。

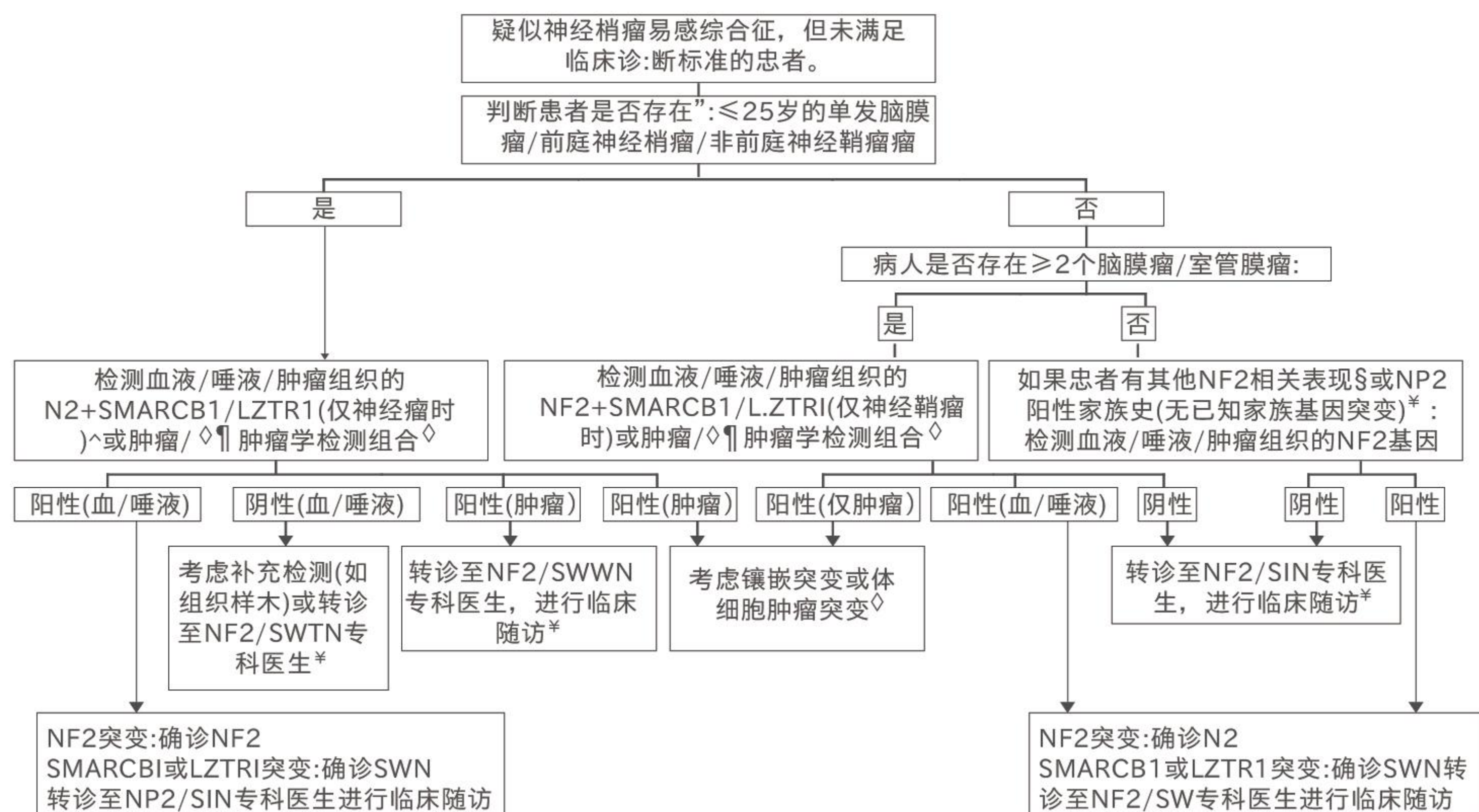


图2-7 不符合临床诊断标准的NF2/SWN患者的基因检测流程

**图注：**

\* 鉴于在老年人中有单侧前庭神经鞘瘤的发生情况，对于 30 岁以上且无其他 NF2 表现的个体，可能无需进行基因检测。

† NF2和SWN的镶嵌病例已有大量文献记载。通常，检测从血液开始，可能还需要其他受影响的组织（例如，两个独立的肿瘤），以识别共同的变异，并区分胚系变异和体细胞变异。值得注意的是，之前基因检测结果正常的个体可能是镶嵌型，因此应确认检测是否使用了最新的技术，并尽可能包含受影响的组织。

Δ在需要进行肿瘤/组织检测的情况下，石蜡包埋的样本可能不被接受。有关样本要求的具体情况，请咨询检测实验室。

◇NF2常见于多基因体细胞肿瘤检测组合中，因其是肿瘤形成（包括孤立性神经鞘瘤、脑膜瘤和室管膜瘤）的已知分子驱动因素。在这些情况下，发现NF2或SWN致病性变异可能并不表明存在胚系/遗传性变异。可能需要对血液或其他组织进行进一步检测，并由NF2/SWN专家进行评估。脑膜瘤也与SMARCB1和SUFU致病性变异有关。可考虑对这些基因进行额外检测。

§ 对于不符合临床诊断标准但具有一种或多种神经纤维瘤病2型（NF2）特征的个体，例如具有NF2相关眼部发现和孤立性室管膜瘤的个体，有文献支持对其进行NF2基因检测。

‡ 只要有可能，就应对已知患病个体进行基因检测。如果发现致病性变异，可对已知家族性变异进行检测，若结果为阴性，则无需进一步评估。

‡ 一项无信息量的基因检测（即阴性或意义未明的变异）并不能排除神经纤维瘤病2型或神经鞘瘤病的诊断，应考虑转诊至神经纤维瘤病2型/脊髓神经鞘瘤专科医生。

下一代测序 (NGS, 二代测序技术, )提供了一种高效的检测基因变异方法, 对于家族性NF2患者的检测率高达90%。然而, 由于体细胞嵌合现象, NGS对嵌合性NF2的敏感性下降至25-60%。可检测肿瘤组织和/或加用其他技术(如长片段PCR、RNA检测和细胞遗传学检测)提高检出率。NGS全外显子+ MLPA (多重连接探针扩增技术,multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 可覆盖大多数患者的检测需求, 但NGS短读长限制, 部分检测阴性患者可做长片段PCR、RNA检测、细胞遗传学检测或三代测序进行检测。

对于考虑基因检测的患者, 推荐转给临床遗传专科医生或遗传咨询师。医生指导下的检测日益增加, 但为了给患者和家庭提供全面的咨询, 遗传学专家的参与仍然非常重要。

鉴于镶嵌型疾病常见, NF2的基因检测方法最好包括肿瘤组织和血液淋巴细胞检测, 以尽量提高致病突变的检出率。条件允许时, NF2分子检测应首先检测肿瘤DNA, 再行针对性血液淋巴细胞检测, 即对发现的任何NF2基因异常进行测序。如有两种肿瘤, 在两种肿瘤中识别出相同的NF2突变(明显<50%的次要等位基因频率或血液中不存在)可证实镶嵌。对于仅有单侧前庭神经鞘瘤的患者, 或其他方面符合NF2-SWN标准但仅有非皮内神经鞘瘤的患者, 应评估LZTR1。

对所有单侧前庭神经鞘瘤患者实施NF2基因检测的作用还不太明确。虽然这些患者存在NF2的风险似乎更高, 但除非患者小于30岁, 否则可能不需要常规筛查种系变异。此外, 由于可能存在基因镶嵌, 只进行种系检测可能不够敏感, 特别是在这种情况下。也有证据表明, 只表现出单侧前庭神经鞘瘤的一级亲属不太可能有NF2。

需注意, 一些人的血液中存在可能致病的NF2变异, 但其并没有NF2的临床特征, 例如因其他指征接受基因测序的无症状者。鉴于NF2致病变异的完全外显性, 此类人士及其有风险的亲属应到擅长诊治神经鞘瘤病的三级医疗中心接受进一步评估, 检查判断是种系变异、镶嵌变异还是体细胞变异, 并接受遗传咨询。椎管影像学检查和专业眼科评估有助于识别疾病的隐匿性临床征象。

## 2.6 NF2患者的检查

NF2患者的治疗较为复杂，需要多个学科来防治可能发生的多种并发症。应尽可能由多学科团队来治疗患者，该团队需具备治疗NF2受累个体及家族的专业知识。多学科团队应至少包含神经外科、眼科、耳科医生、神经放射科医生、神经科医生、听力学家、专科护士和遗传科医生。

### 2.6.1 肿瘤监测与随访

对于已知有NF2突变的个体，随访应包括：

- 1) 每年1次病史采集和体格检查，包括：纯音测听和言语识别率的听力学测量、眼科评估、皮肤检查；
- 2) 从10岁开始，每年1次脑部MRI。如果基线影像学检查显示没有典型部位受累，检查频率可降至每2年1次。如发现肿瘤，第一年应进行2次脑部MRI，之后每年1次。脑部MRI方案应包括经内耳道的高分辨率(层厚1-3mm)增强成像，最好在至少2个垂直平面获取；
- 3) 监测性脊柱MRI，从10岁开始每24-36个月1次。如果基线影像学检查未发现病变，扫描间隔可降至每3-5年1次。如发现肿瘤，6个月后应复行影像学检查以评估肿瘤生长速率；
- 4) 某些中心采用包含脑部和脊柱的全身MRI进行监测；
- 5) 不推荐使用<sup>18</sup>F-FDG-PET进行常规筛查，因为未受照射的NF2患者只有极小的MPNST风险。此外，FDG-PET不能很好地区分细胞性神经鞘瘤与MPNST。

### 2.6.2 前庭神经鞘瘤的治疗

对于前庭神经鞘瘤，多数患者最终需要治疗。手术决策需综合年龄、症状与肿瘤生长速度等因素。核心挑战在于明确干预时机与治疗技术。过去，因担忧术后导致听力丧失与其功能神经受损，医生多在肿瘤造成多种症状时才对肿瘤进行移除。随着成像技术、外科手术、电生理检测技术的发展，观点发生了改变。然而，事情仍然有争议，在确定进行外科手术前，应该评估患者个体的风险与获益。治疗NF2患者前庭神经鞘瘤的目的在于保留功能和维持生活质量。

### 2.6.2.1 手术治疗

尽管贝伐珠单抗治疗对部分病例有效，但治疗前庭神经鞘瘤的首选方案仍为手术。由于NF2的肿瘤常呈多灶性，手术可能较散发性前庭神经鞘瘤患者更复杂。前庭神经鞘瘤常累及面神经，而面神经控制着瞬目反射并支配泪腺，因此手术存在面神经损伤风险。一旦面神经受损，瞬目反射将消失或泪液分泌障碍，并进一步引发其他眼部问题。

依赖于肿瘤大小与听力丧失程度，一些医生术中能够保护听神经并使患者术后保留部分听力，但大部分患者听力术后丧失。

- 1) 小于1.5cm前庭神经鞘瘤的患者，即肿瘤在中枢听觉管上，很有可能在接受了外科手术之后能够保存听力。一些专家建议对肿瘤较大却仍保留着一些功能性听力的人采取不同的治疗方法，以保存听力。
- 2) 肿瘤直径小于2.5厘米的患者，可以进行全部肿瘤的切除或切除部分肿瘤。
- 3) 如果一个人患有双侧肿瘤，但仍然有功能性的听力，一侧肿瘤可能被首先处理，保留听神经。术后观察6-12个月，以确定听力是否保留下来，以为对侧手术提供保留听神经的依据。

完整的切除肿瘤是通过几种技术完成的，颅骨切开术会引起持续性听力缺失引起耳部的全聋。某些患者，听力是通过植入听力器而部分恢复的。这种方法常常应用于那些肿瘤位于枕骨之下并没有扩展到中枢听觉管的且肿瘤较小和有功能性听力的患者；此方法使相当数量的患者听力被保存。

局部肿瘤切除，即“减压”，可能是没有压迫耳蜗的和听觉神经的患者的选择。通常用的技术是中间分离术，包括一些骨头和组织的切除，这种方法是缓解症状，方法是不被建议的。当肿瘤继续生长影响听力时，听神经将会与肿瘤同时切除。

尽管外科手术技术近些年已经显著进步，但是仍然具有危害。有时，面神经在手术中被破坏，引起了面部一侧暂时的或者永久性的麻木和无力。这能引起其他的后果，因为眨眼的无力导致角膜的破坏，或者咀嚼食物困难。一些人也会在头部手术后有暂时的或者长期的头痛。

#### 2.6.2.2 放疗

放疗对NF2相关前庭神经鞘瘤的作用尚有争议。放疗的主要目的是在单纯手术不可行或不成功时控制肿瘤生长。听力损失是放疗极为常见的后遗症，而且这类患者的听力往往已严重受损或可能随肿瘤生长而加重，因此必须仔细权衡治疗方案。与散发性前庭神经鞘瘤类似，放疗后手术切除可能更加困难。此外，NF2作为一种遗传性肿瘤易感综合征，放疗诱发继发性肿瘤形成的风险增加，这也增加了治疗难度。传统分割放疗可能会增加风险。立体定位放射治疗能够使多种射线从不同的角度集中于肿瘤，减少对其他周围组织的损伤。可能多次、精确的立体定位放射治疗有助于听力保存。

尽管存在风险，但当手术和/或药物治疗无法奏效，且需要控制肿瘤生长以避免因脑干受压而严重影响日常活动能力甚至危及生命时，放疗的益处往往大于风险。尽量避免对年龄较小的患者实施放疗，因为放疗诱发继发性肿瘤的风险会随受照射后的时间延长而增加，且受照射年龄越小，风险越高。

如果必须实施放疗，可考虑在经验丰富的中心进行质子放射治疗，以减少对正常组织的附带照射。

#### 2.6.2.3 贝伐珠单抗

贝伐珠单抗是一种抗血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）的单克隆抗体，可诱导NF2相关前庭神经鞘瘤患者的肿瘤缩小和听力改善，而且多学科NF2中心有越来越多使用经验，即对于危及功能的快速生长性前庭神经鞘瘤，手术前先用贝伐珠单抗作为一线药物治疗。应用贝伐单抗治疗NF2听神经瘤为III级证据。

NF2患者中贝伐珠单抗的剂量和给药方案尚未标准化。一种已提出的方案如下：贝伐珠单抗一次5-7.5mg/kg，每2-3周1次，治疗至少6个月或直到连续的3个月一次MRI显示无进一步肿瘤反应，之后按照一次2.5-5mg/kg，每4周1次进行维持治疗。

最常见的不良反应是蛋白尿(43%)和高血压(33%)。贝伐珠单抗还会带来凝血功能异常和出血的风险。治疗NF2患者贝伐珠单抗治疗失败后的挽救性

显微手术回顾性研究，建议肿瘤手术6周至6个月（取决于临床情况）前停用贝伐珠单抗，特别是对于累积暴露量较高的患者。

#### 2.6.2.4 其他靶向治疗

NF2基因产物似乎可影响多条涉及细胞生长的分子通路。在NF2相关肿瘤的治疗中，对这一点的理解可为靶向治疗提供潜在机会。

目前关于依维莫司疗效的报道并不一致，依维莫司是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1（mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1）的一种口服抑制剂，用于NF2患者的进展性前庭神经鞘瘤。在一项小型II期临床试验中，拉帕替尼对17例NF2-相关进行性前庭神经鞘瘤患者中的4例显示出客观疗效的证据。布格替尼对前庭神经鞘似乎无效。氯沙坦对NF2患者的前庭神经鞘瘤的听力损失的作用正在研究中。PRG-N-01对NF2相关的所有类型肿瘤（VS、Non-VS、脑膜瘤、室管膜瘤）似乎均可以减慢肿瘤的生长。

#### 2.6.2.5 听力下降的治疗

听力下降可显著降低NF2患者的生存质量，增加社交回避、社交孤立、失业和社会支持减少等的风险。听力损失程度主要依据较好耳在500Hz、1000Hz、2000Hz、4000Hz四个频率的纯音测听平均阈值进行划分。根据听力损失的程度，考虑助听器(轻中度听力损失，平均阈值<50dB)、人工耳蜗植入（中到重度感音神经性聋及佩戴了合适的助听器后仍很难听见和理解语音的患者，平均阈值<80dB）、人工听觉脑干植入（极重度聋，平均阈值<95dB）、学习唇语等来改善言语倾听的效果。对于出现重度听力障碍的患者，采用耳蜗（CI）或听觉脑干移植（ABI）等方法可能会有所助益。

##### 1、助听器

气导式助听器，是无创的听力放大装置。对于轻-中度听力损失，助听器可以改善听力、提高生存质量。人们常误以为助听器会像眼镜镜片恢复正常视力医院恢复正常听力，而事实上，助听器未能补偿一半的听力损失；例如听力损失为60dBd的患者，使用助听器后达到30dB范围的听力。助听器的目标并不是恢复正常听力，而是显著改善交流能力和生存质量。双耳听力损失者最好双耳佩戴助听器。可能患者出于美观及不希望别人知道自己佩戴助听器，会想要mini型完全耳道式或耳内式助听器，但是需要根据听力下降的程度，选择最合适的助听器。对于重度或者显著中度听力损失患者，可能有必要佩戴耳背式助听器。

另外，助听器必须正确验配，由获得许可的合格专业人员来验配。佩戴助听器之后，听力系统需要时间来调整并习惯通过助听器接收到的声音。需要按照助

助听器验配师的要求及时复查并由验配师调整助听器的参数。耐心和持续的使用助听器是关键。佩戴助听器后，NF2患者在做MRI检查的时候，一定要在进入核磁检查室前提前取出助听器，否则核磁检查室的强磁场环境会让助听器彻底失效。

## 2、人工耳蜗/电子耳蜗

人工耳蜗是利用电刺激来提供听力的手术植入式假体装置。人工耳蜗植入的标准包括，中到重度感音神经性聋，以及佩戴了合适的助听器后仍很难听见和理解语音的患者。人工耳蜗主要用于双侧听力损失患者，但也可用于单侧重度感音神经性聋。如果前庭神经鞘瘤术后植入人工耳蜗，植入的前提是手术后耳蜗神经仍然完整。

NF2患者植入人工耳蜗的矛盾之处，在于NF2患者需要每年至少进行一次系统的MRI复查；MRI检查室的强磁场环境会造成金属及电子设备的移位和功能异常。解决的办法是核磁共振检查前找耳鼻喉科医生行头部绷带加压包扎或者选择超顺磁性人工耳蜗。AB公司的HiRes™ Ultra 3D人工耳蜗植入体，兼容1.5T、3.0T核磁共振设备，在进行MRI检查前，无需额外准备，无需手术移除植入体磁铁，无需头部绷带加压包扎。2025年2月15日，HiRes™ Ultra 3D人工耳蜗正式在中国大陆上市。根据第五批国家组织高值医用耗材集中带量采购结果，支持3.0T核磁检查的人工耳蜗价格可能在5.5万元左右。

## 3、ABI听觉脑干植入

听觉脑干植入（ABI）是将听觉植入装备直接植入脑干的耳蜗核，外界声音信号绕过人的耳蜗和听神经传导，直达脑干的耳蜗核，刺激耳蜗核产生听觉信号和神经冲动，向上传导到达脑皮层的听觉中枢，产生有意义的听觉。听觉脑干植入（ABI）植入的标准包括极重度耳聋。脑干手术风险高、手术复杂，听觉脑干植入（ABI）需要在一流的侧颅底手术和听觉植入中心进行。术后4-6周，听力学专家会安排言语处理器开机；术后康复的过程，需要患者家庭、医生、听力是和康复老师的紧密配合。目前，听觉脑干植入（ABI）的听觉重新效果仍稍差于人工耳蜗用户。另外，ABI听觉脑干设备费用昂贵，上海第九人民医院的国产ABI装置的成功研发和临床应用，有望大幅度降低费用，为极重度耳聋的NF2患者进入有声世界奠定基础。



图2-8人工耳蜗示意图（左图）和人工听觉脑干示意图（右图）

### 2.6.3 脑脊膜瘤的治疗

NF2患者的脑脊膜瘤通常生长缓慢，可持续多年无症状。NF2中的许多脑脊膜瘤生长到某一特定大小后会停止，不需要主动治疗。发病年龄较小、肿瘤体积较大和肿瘤数目较多的NF2患者的脑膜瘤生长较快。NF2患者的脑膜瘤有时可呈跳跃性生长，需要长期的影像学随访观察。一般来说，对无症状、随访期无明显生长的NF2相关脑膜瘤，可采取随访观察策略，即每年行薄层头颅增强MRI检查1次，并测量肿瘤的体积，监测其进展。

对于有症状和生长较快的NF2相关脑膜瘤，建议及时采取治疗措施，以免其造成严重的神经功能障碍。当脑脊膜瘤合并周围水肿或者肿瘤呈快速生长时（尤其脑干附近肿瘤，或肿瘤压迫视神经/眼球并影响视力时），应尽可能手术治疗。对于多发脑膜瘤引起相同症状者，如可能，应争取手术一次全切除肿瘤。

放疗已被用于手术不能触及肿瘤的患者，或只可能部分切除肿瘤的患者。然而，还缺乏对这类人群的长期随访。正如对前庭神经鞘瘤患者使用放射治疗一样，对脑脊膜瘤患者也有关于继发性肿瘤形成的担忧。

脑脊膜瘤的靶向治疗正在研究之中。布格替尼可以缓解NF2患者脑脊膜瘤和非VS（前庭神经鞘瘤）的神经鞘瘤的生长，53例脑膜瘤中25%的脑脊膜瘤影像学缓解（体积缩小 $\geq 20\%$ ）；接受治疗的所有脑脊膜瘤的年生长率为3%，低于一项多中心NF2自然病程研究得出的治疗前生长率139%。在一项对NF2相关进展性脑脊膜瘤患者的小型研究中，拉帕替尼显示出部分疗效。很少有证据表明贝伐珠单抗对NF2相关脑脊膜瘤有效。PRG-N-01对NF2相关的所有类型肿瘤（VS、Non-VS、脑膜瘤、室管膜瘤）似乎均可以减慢肿瘤的生长。

#### 2.6.4 其他颅神经鞘瘤的治疗

发生在脑神经上的神经鞘瘤，一般在引起了头痛或者功能障碍的时候、或者当危害到了脑干的时候才被处理。这类肿瘤的治疗难度较大，治疗关键在于评估其侵袭范围，进而制定针对性治疗方案。外科手术仍然是主要的治疗方法，放射治疗可能也适合这些患者。

#### 2.6.5 脊柱神经鞘瘤的治疗

对于无症状者可保守观察，压迫症状明显者则首选手术治疗。约30%的NF2患者需接受手术治疗。与髓内肿瘤相比，髓外肿瘤手术切除的风险较低，术后神经功能保留率较高。NF2椎管内肿瘤常为多发，建议尽量选择骨质破坏少或者椎板复位等椎板成形术式，以减少多次手术导致的脊柱不稳定的发生。

#### 2.6.6 髓内肿瘤的治疗

大约75%的髓内肿瘤是Ⅰ级或Ⅱ级室管膜瘤。这些肿瘤常常是通过影像学筛查而得到诊断的，通常生长非常缓慢，且很长一段时间没有症状。在这种情况下，需要进行仔细的神经病学监测，以寻找是否有疾病进展的证据。若症状需要干预(这种情况相对少见)，通常采用手术切除而非放射治疗。一些证据显示，贝伐单抗对肿瘤的囊性成分有效。对于合并其他肿瘤数目较少的轻型患者，建议手术治疗；对于中枢神经系统肿瘤数目较多，已有明显神经功能障碍的重型患者，为避免术后患者的病情进一步恶化，可考虑使用贝伐单抗等药物保守治疗，暂不予手术治疗。对于与神经组织粘连紧密的肿瘤，可行部分切除或次全切除，术后进行放射治疗。

#### 2.6.7 外周神经鞘瘤和皮肤神经鞘瘤的治疗

外周神经鞘是手臂和大腿上多发的神经鞘瘤，在没有引起显著地神经损伤时，不需要处理。NF2并发的皮肤神经鞘瘤一般不会随着时间的增加而变得更多。如果没有严重影响外观或活动，一般不建议处理。

#### 2.6.8 恶性/中间性神经鞘瘤和脑脊膜瘤的处理

治疗根据肿瘤的大小和位置，还有症状。放射治疗常常与手术联合或者如果手术不能切除肿瘤将单独采用放射治疗。

#### 2.6.9 眼部疾病的治疗

尽管NF2的临床护理集中于对肿瘤处理与听力的保护，但该疾病常引起多种眼部表现，需针对性护理以保护视力。其中，眼眶内肿瘤和脑积水是最具有潜在危害的相关病变，而通过早期监测与及时治疗就可有效避免悲剧发生。

#### 2.6.9.1 眼眶脑膜瘤

NF2（2型神经纤维瘤病）相关眼眶脑膜瘤的治疗以个体化综合治疗为核心，需平衡肿瘤控制与神经功能保护（尤其保留视力）。需优先保留视力和眼部功能，避免因激进治疗导致不可逆损伤；需多学科协作（神经外科、眼科、放疗科）制定方案，兼顾NF2患者可能合并的颅内其他肿瘤（如听神经瘤）。

手术治疗为首选方案，目标是完整切除肿瘤并保护视神经、眼外肌等关键结构，适用于肿瘤较大（压迫视神经致视力下降）、进展迅速或出现眼球突出/复视的患者；若肿瘤与神经粘连紧密，可采用次全切除+术后辅助治疗。

放射治疗作为手术补充或替代方案，包括立体定向放疗（如伽马刀），适用于肿瘤体积小、手术风险高（紧邻重要神经）、术后残留或复发的患者，能精准控制肿瘤生长，减少对周围组织损伤。

对于肿瘤微小、无明显症状（视力正常、无眼球突出）、生长缓慢的患者，可定期（6-12个月）通过眼眶MRI监测肿瘤变化，避免过度治疗。

#### 2.6.9.2 脑积水/颅高压引起的视盘水肿

脑积水可引起颅高压，诱发视盘水肿，需要及时识别并积极处理，立刻给予甘露醇脱水治疗；颅高压严重者，立刻住院接受脑室-腹腔分流手术，以降低颅内压力。

#### 2.6.9.3 白内障

尽管NF2并发的白内障并非后天获得，但其形成机制仍存在多种可能。当视力模糊或者视力减弱妨碍了日常的阅读、驾驶，应尽早行手术治疗。白内障手术是安全性较高并能够有效改善多数患者视力。该手术可在门诊进行，是将混浊晶体替换为人工晶体的微创手术，术后眼部恢复通常需数月。

#### 2.6.9.4 视网膜异常

视网膜错构瘤可能引起视力下降，一般情况下不需要治疗。视网膜前膜与黄斑区病变是NF2儿童常见表现，若引发视力恶化，需行眼科干预治疗。

### 2.6.10 NF2患者子女的筛查

若家族存在NF2先证者，那么针对有风险的家族成员进行筛查是重要的，这样才能尽早对受累个体作出诊断。对确诊NF2患者的子女，应进行筛查。其子女出生时即应监测白内障的发生情况。10岁后需行头颅、脊髓MRI和听力学检查。20岁以下应每年筛查1次，超过20岁则每3~5年筛查1次，直至40岁。是否行基因检测应视诊断需要而定，如患者存在NF2基因突变但无临床表现，应每年行1次头颅MRI检查，每3年行1次脊髓MRI检查。

## 2.7 NF2特殊症状/需要的处理

双侧前庭神经鞘瘤是NF2最特征性的表现，引起听力下降和平衡障碍；中枢神经系统多发肿瘤可引起NF2患者不同程度的颅内压力增高，NF2患者本身可出现多种眼部疾病。这里介绍一下NF2患者听力下降、平衡障碍和颅高压的处理及护理，并简单讨论一下NF2患者的婚育和工作问题。

### 2.7.1 前庭神经鞘瘤带来的听力下降和平衡变差的处理和护理

#### 2.7.1.1 听力下降的其他解决办法和护理

听力下降的医学处理的详细内容请参看2.6.2.5听力下降的治疗。这里仅介绍医学处理之外的其他解决方法。

出现听力下降或者前庭神经鞘瘤的患者应该咨询听力学家，决定是否应该进行唇语和手语的学习。

对于双耳失聪且无法行听力重建的患者，近年出现的人工智能语音翻译软件可为其言语交流提供一定程度的帮助。线上会议越来越多，病友在参加线上会议的时候，可以使用会议软件的字幕功能（例如腾讯会议App在购买会员后可以无限时使用字幕功能）。日常沟通中，字幕软件（比如小米手机的小米闻声、华为手机的AI字幕等）；另外NF2听力损失患者申请听力残疾人证后可终身免费使用的讯飞听见软件，或者购买具有语音转字幕功能的眼镜（例如亮亮视野AR字幕翻译眼镜等），这些均能助力NF2患者克服听力障碍，给日常生活带来便利。

NF2患者的家人、朋友和同事，在听力下降的NF2患者言语沟通时，需要了解NF2患者的问题不是听不见，而是听不清。NF2患者的某些频率范围的听力下降明显，可能带来的不是完全的听不见，而是某些特点的词语听见了但是分辨不清。在和NF2听力下降者沟通时，并不需要一味的增大说话的音量，这可能让NF2患者感觉被骂或者被发脾气。尽量保证周围环境的安静，一次只有一个人说话，适当减慢说话的语速，这些措施可能会改善言语沟通的效果。如果某个词语

反复重复数次，NF2患者仍然听不清楚或者听不明白，可以尝试换一个类似意思、不同语音的其他词语。

#### 2.7.1.2 平衡功能障碍的处理和护理

前庭神经传导平衡觉。前庭神经鞘瘤可能引起平衡功能障碍。这包括：平衡力下降，走路不稳，方向知觉丧失。处理包括：通过康复训练（单腿站立、闭目站立、前庭功能训练、下肢力量训练等）提升平衡能力，减少跌倒；居家安全防护，移除地面杂物，日常行走可借助手杖辅助和穿防滑鞋等降低风险。

### 2.7.2 NF2患者颅内压增高的识别和护理

因为颅内多发神经鞘瘤、脑膜瘤的占位效应，某些位置的颅内肿瘤（如枕骨大孔肿瘤、颅内和椎管室管膜瘤）压迫/阻塞脑脊液流动通道引起脑积水等，NF2患者容易有颅高压。颅高压的主要症状和体征是头痛（低头加重，夜晚睡觉时可因头痛而痛醒）、呕吐、视盘水肿（视物模糊，如果不及时处理，可能失明）。

护理上尽量让头颅的位置较高，比如睡觉时枕高枕或者让床保证轻度的倾斜度，在日常生活中琐事中（捡东西/系鞋带等）尽量避免低头弯腰的动作。有脑脊液流动区域肿瘤的患者，在出现视物模糊的时候，要高度怀疑视神经水肿，立刻去医院就诊，如果有颅高压引起的视神经水肿，立刻给与甘露醇脱水治疗。颅高压严重者，立刻住院接受脑室-腹腔分流手术，以降低颅高压。

### 2.7.3 生育的选择和如何避免后代遗传NF2

研究表明，女性妊娠期间大量分泌的雌、孕激素与多种肿瘤生长相关。基于患者健康优先原则，不建议女性NF2患者孕育后代。对于有生育需求的男性NF2患者，可在明确基因突变具体情况的前提下，通过第三代试管婴儿技术降低后代遗传NF2的风险，建议在大型三甲医院等专业机构实施。

### 2.7.4 工作的选择

对听力和言语沟通要求小的技术性工作或线上工作，可能更适合NF2患者。当然，科学的发展和听力技术的进步，一定会为NF2患者的人生和职业选择，带来更多的机会和选择权利。

## 2.8 NF2预后

即使对NF2患者的肿瘤进展进行监测，并积极治疗所发现的任何异常，NF2仍存在很高的并发症发病率和较短的生存期。

1) 和散发性前庭神经鞘瘤相比，NF2相关的前庭神经鞘瘤更难以治疗。NF2中的前庭神经鞘瘤常常是多灶性的，并且在组织学上，血管性病变较少而小叶性的较多。因为上述原因和肿瘤的双侧性，多数患者最终会完全耳聋。

2) 视力、肌无力及前庭功能受损所致平衡障碍等都可促成身体无法活动，许多患者在成年早期就必须依靠轮椅生活。

3) NF2患者的总生存期似乎因为肿瘤的并发症而缩短。在20世纪70年代和80年代的研究中，确定诊断之后经精算分析得到的生存期是15年，平均死亡年龄是36岁，更早诊断和治疗改进可能改善结局。另有数据表明，轻度基因型患者的平均寿命约为45岁到50岁左右，而具有重度表型的患者平均死亡年龄为32.5岁。

## 2.9 NF2的研究进展和临床试验

在中国医学科学院附属肿瘤医院开展的PD1和PDL-1，神拓生物公司的基因疗法ST002（NCT06834438），上海第六人民医院的NK细胞和mRNA疗法，韩国Ashan医院的口服药物PRG-N-01（NCT07131722），正在招募患者进行临床试验。美国的Merlin Therapeutics的自杀基因疗法（MRL-102）、美国Mulberry Bio的细菌疗法目前在Pre-IND阶段。

### 本章主要参考文献：

- 1.中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会. 2型神经纤维瘤病神经系统肿瘤多学科协作诊疗策略中国专家共识[J].中华神经外科杂志, 2021,37(7): 663-668.
2. 86个罕见病种诊疗指南[B] (2025年版).p320-322.
- 3.NF2相关神经鞘瘤病(旧称2型神经纤维瘤病) - UpToDate
4. Salvage Microsurgery After Failed Bevacizumab Treatment for NF2-Related Schwannomatosis Vestibular Schwannoma: A Multicentric Retrospective Study.
- 5.Bal, J., Bruneau, M., Berhouma, M. et al. Management of non-vestibular schwannomas in adult patients: a systematic review and consensus statement on behalf of the EANS skull base section. Part I: oculomotor and other rare non-vestibular schwannomas (I, II, III, IV, VI). Acta Neurochir 164, 285–297 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00701-021-05048-y>
- 6.Bal, J., Bruneau, M., Berhouma, M. et al. Management of non-vestibular schwannomas in adult patients: a systematic review and consensus statement on behalf of the EANS skull base section Part II: Trigeminal and facial nerve schwannomas (CN V, VII). Acta Neurochir 164, 299–319 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00701-021-05092-8>
- 7.Management of non-vestibular schwannomas in adult patients: a systematic review and consensus statement on behalf of the EANS skull base section Part III: Lower cranial nerve schwannomas, jugular foramen (CN IX, X, XI) and hypoglossal schwannoma (XII)
- 8.Armentano, M.; Lucchino, L.; Alisi, L.; Chicca, A.V.; Di Martino, V.; Miraglia, E.; Iannetti, L.; Comberiati, A.M.; Giustini, S.; Lambiase, A.; et al. Ophthalmic Manifestation in Neurofibromatosis Type 2. Appl. Sci. 2023, 13, 6304. <https://doi.org/10.3390/app13106304>



### 第三章

神经鞘瘤病 (SWN)



### 3.1 神经鞘瘤的简介及发病机制

Schwannomatosis, 中文称为“神经鞘瘤病”或“施旺细胞瘤病”，这是一种以发展多发性施旺细胞瘤为特征的肿瘤易感综合征，是一种较为罕见的疾病，它既可能在家族中遗传，也可能在无家族史的个人中偶然出现。与大众熟知的神经纤维瘤病（NF2）不同，它的核心特征是在全身的周围神经和脊柱神经上形成多个良性肿瘤（即神经鞘瘤），而并不会像NF2那样典型地出现“双侧听神经瘤”，这些肿瘤几乎都是良性的，但可能引起严重疼痛和神经功能缺陷。这种病的根源与基因突变有关，主要涉及 SMARCB1 和 LZTR1 这两个“刹车基因”，肿瘤发生的“二次打击”模型能较好的解释这种发病机制：

**第一次打击（种系突变）：**患者从父母一方遗传了一个有缺陷的 SMARCB1 或 LZTR1 基因拷贝。这个基因在全身所有细胞中都无法正常行使“刹车”功能，抑制肿瘤形成。

**第二次打击（体细胞突变）：**在某个施旺细胞的一生中，它剩下的那个正常的 SMARCB1/LZTR1 基因拷贝也因随机事件而失活。此时，这个细胞完全失去了“刹车”。

此外，科学研究还发现一些复杂情况：在这些神经鞘瘤肿瘤内部，经常能检测到NF2基因的体细胞突变，但该突变并非与生俱来。约10%的病例可能属于“嵌合型NF2”，即NF2基因突变只存在于身体部分细胞中，这使得临床表现与神经鞘瘤病非常相似。在家族性病例中，由于存在“不完全外显”现象，即携带致病基因的人不一定都出现症状，因此疾病表现可能隔代出现，给家族遗传判断带来一定困难。SMARCB1/LZTR1的缺失为肿瘤形成“创造了条件”，而NF2的突变则是“点燃了导火索”，最终导致施旺细胞不受控制地增殖，形成神经鞘瘤。

### 3.2 神经鞘瘤的诊断及临床表现

#### 3.2.1 神经鞘瘤的诊断标准

患者存在两个或以上的非皮内神经鞘瘤（其中至少一个经病理证实），并且没有双侧的第八脑神经肿瘤（即没有NF2的标志性肿瘤）；或患者有一个经病理证实的神经鞘瘤，并且有一级亲属（父母、子女、兄弟姐妹），符合上述条件可以确诊患有神经鞘瘤。

区别神经鞘瘤和NF1通常很容易，区别于NF2却需要很长时间。为了确诊，可能有必要对被可疑的肿瘤进行MRI扫描，并且进行活体组织分析，神经鞘瘤病与NF2的关键区别见下表：

特征	神经鞘瘤病	2型神经纤维瘤病（NF2）
标志性肿瘤	多发性周围神经/脊神经	双侧前庭神经鞘瘤
前庭神经鞘瘤	罕见，如果出现通常是单侧	几乎总有，且为双侧
脑膜瘤	可能发生，但不如NF2常见	非常常见（约50%）
脊柱肿瘤	非常常见的神经鞘瘤	常见室管膜瘤、神经鞘瘤
致病基因	SMARCB1 基因（约40-50%的患者），其余患者病因未知，可能存在其他未知基因	NF2 基因（约95%以上患者可检出）
疼痛	非常突出和常见，通常是难以控制的慢性疼痛	可能存在，但非最突出症状

表3-1神经鞘瘤病与NF2的临床与遗传特征鉴别

#### 3.2.2 神经鞘瘤的诊断标准

神经鞘瘤是一种常见的良性神经肿瘤，它可能长在身体的任何神经上。了解它的表现，有助于我们及时发现并寻求帮助。

##### （1）疼痛是最主要的信号

这种肿瘤可以发生在任何年龄，但尤其在30-60岁的人群中发现。慢性疼痛是它最典型的“警报”，疼痛部位不固定。有时，即使是一个很小的肿瘤，也可能引起很严重的疼痛，这一点非常特别。

## (2) 疼痛程度因人而异

每个人的感受很不一样：有人只是轻微不适，有人却会感到剧烈疼痛，严重影响生活。也正因为得病后的很多年里，疼痛可能是唯一的症状，没有其他异常，所以这个病常常被忽视或误诊。

## (3) 体表可能摸到“小疙瘩”

如果肿瘤长在头部、颈部或皮下的神经上，你可能会摸到一些不痛不痒的肿块，很容易被误认为是普通的“小肉粒”而忽略。医生通过病理检查可以区分它和其他神经肿瘤。并且大约三分之一患者的肿瘤只局限在身体的某一个区域，比如单独一条手臂或半侧身体。

## (4) 疼痛会变化和发展

当肿瘤长大，压迫到周围的神经根或组织时，疼痛就会出现或加重。有时是持续性的钝痛，有时一按到某个特定部位就会诱发疼痛。

## (5) 容易被误诊

与另一种听神经瘤疾病不同，神经鞘瘤病通常不影响听力和平衡，但疼痛很突出。由于检查结果可能一切正常，患者常常辗转多家医院，却多年得不到明确诊断。

## (6) 警惕这些神经受压信号

如果肿瘤压迫到脊髓或重要神经，可能会出现更明显的症状，需要格外警惕：

肢体发麻、有刺痛感或力量减弱；视力模糊；面部麻木或表情困难（面瘫）大小便出现困难；反复头痛。出现这些情况，通常意味着需要积极治疗（如手术），否则可能有长期功能损害的风险。

## 3.3 神经鞘瘤病患者的检查

### 3.3.1 影像学检查

影像学是发现和评估神经鞘瘤的主要手段。

#### (1) 头颅及脊柱磁共振成像（MRI）

头颅增强MRI：重点扫描桥小脑角区及诸颅神经走行区，以评估前庭神经、三叉神经等是否存在神经鞘瘤。排除双侧前庭神经鞘瘤是鉴别NF2的关键。

全脊柱增强MRI：应涵盖颈、胸、腰、骶全段，用于检测髓内、髓外硬膜下或椎间孔区的神经鞘瘤。

#### (2) 全身影像学评估

鉴于神经鞘瘤可发生于全身任何神经分布区域（如四肢、躯干、胸腹腔），推荐进行全身性影像学筛查。首选全身MRI。若患者存在MRI禁忌，可考虑CT扫描，其优势在于评估骨骼受累情况，但对软组织分辨率有限且存在电离辐射。对于浅表或皮下肿块，高频超声可作为便捷、无创的初始评估手段。

### 3.3.2 临床与专科检查

#### (1) 听力与前庭功能检查

包括纯音测听、言语识别率评估听觉功能；听觉脑干反应检测听觉通路完整性；前庭功能试验评估平衡能力。

#### (2) 眼科检查

进行视力、裂隙灯及眼底检查，以排查可能伴发的白内障（尤其后囊下型）及视神经、视网膜病变。

#### (3) 详细的神经系统检查

检查有无麻木、无力、肌肉萎缩；检查生理反射是否正常；检查面部感觉、咀嚼力、面部表情、味觉等，判断除听神经外的其他颅神经是否受累。

#### (4) 全身皮肤及皮下触诊

由皮肤科或神经科医生进行触诊，寻找有压痛的皮下结节。

#### (5) 病理学检查

通过手术切除或穿刺活检获取肿瘤组织样本，进行组织病理学检查，是确诊神经鞘瘤的金标准。

#### (6) 基因检测

对患者及其一级亲属进行SMARCB1及LZTR1等基因的测序分析，可为确诊提供分子依据，并服务于遗传咨询与家族风险评估。

### 3.4 神经鞘瘤的治疗及护理

神经鞘瘤可以长在全身任何部位的神经上，并常常引发难以控制的疼痛。面对这个问题，医生们有一系列的治疗和管理策略。

#### (1) 治疗肿瘤本身，缓解压迫

对于生长较快或已压迫神经的肿瘤，可以考虑手术切除。手术的目标是安全地完全切除肿瘤，以保护器官功能。但现实中，肿瘤位置可能很棘手，并非都能完全切除。残留的肿瘤可能缓慢再生。同时，任何手术都有风险。因此，手术通常建议在其他治疗方法效果不佳时考虑。

此外，一些靶向药物（如司美替尼、雷帕霉素等）也为治疗提供了新的方向。这些方法的根本目的是通过处理肿瘤本身，从源头上缓解疼痛。

#### (2) 缓解疼痛

针对疼痛，药物治疗是基础，大多数患者都需要通过药物来控制疼痛。轻度疼痛，可以通过偶尔服用非处方止痛药（如布洛芬、对乙酰氨基酚）可能就足够了。慢性或重度疼痛，则可能需要每天服药，这就意味着需要一套更系统、个性化的疼痛管理方案。建议患者与熟悉该病的专科医生合作，共同制定一个长期的计划。

另外有一类镇静神经的药物（如加巴喷丁、普瑞巴林）效果很好。它们通过“安抚”过度兴奋的神经，阻断疼痛信号的传递。这类药物通常有嗜睡的副作用，但对于因疼痛而睡眠不佳的患者来说，这反而可能有助于改善睡眠，形成良性循环。

#### (3) 管理疼痛

要学会识别并尽量避免那些会加重疼痛的因素。紧张情绪和睡眠不足是两个非常常见的“疼痛放大器”。每个患者的疼痛诱因不同，因此需要医患共同努力，留心观察并记录“什么情况能让疼痛缓解，什么情况会让疼痛加剧”，这有助于破解个人的疼痛模式。外科医生和康复医生的共同评估，能帮助确定哪些姿势或活动会影响疼痛。基于这些认识，可以制定一个个性化的疼痛应对计划。例如，对于因压力而疼痛加重的患者，可能会从放松训练、深呼吸或太极等温和运动中获益。

本章主要参考文献：

- 1.Diagnostic criteria for schwannomatosis.Neurology. 2005;64:1838-1845.
- 2.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/234775>
- 3.<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/schwannomatosis>
- 4.Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: An international consensus recommendation.
- 5.Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: An international consensus recommendation Genetics in Medicine. 2022;24(9):1967-1977.
- 6.Classification of schwannomas and the new naming convention for "neurofibromatosis-2": Genetic updates and international consensus recommendation.The Neuroradiology Journal. 2025
- 7.《86个罕见病种诊疗指南（2025年版）》

# 第四章

## NF的社会心理学影响与生活质量改善

### 4.1 患者

神经纤维瘤病不仅是一种生理上的疾病，更是一段与自我、与他人、与世界对话的心理旅程。在这个过程中，您可能会经历焦虑、孤独、自我怀疑，也可能在疼痛与不便中寻找生活的意义。我们愿意陪伴您走出心理困境，在挑战中生长，于生活中绽放，建立内在力量，提升生活质量。

#### 4.1.1 与疾病建立积极关系

神经纤维瘤病的不可预测性常带来焦虑与无助。积极心理学告诉我们：真正的韧性不是没有负面情绪，而是在情绪中依然保持前行的能力。如何与神经纤维瘤病建立从“对抗”到“共处”的积极关系？

##### ◆ 接纳情绪，理解自己

当您感到焦虑、害怕时，请首先接纳自己的情绪，而非压抑或否定。心理老师有建议您可以尝试：

##### 写“情绪日记”

准备一个本子或手机备忘录，当情绪来袭时，记录下：时间与地点、发生了什么（触发事件）、身体的感受（如：胸口发紧、手抖）、头脑里的想法（如：“万一恶化了怎么办？”）、情绪名称（焦虑/恐惧/悲伤）等内容。每周回顾一次，您可能会发现自己的情绪模式，如“每次复查前会特别焦虑”。

##### 给情绪命名并对话

试着把情绪想象成一个来访的朋友。例如，对焦虑说：“我看到你了，谢谢你的提醒，我会去复查，现在请你先放松一些。”

##### ◆ 建立“情绪调节工具箱”

##### 3分钟正念呼吸练习

第1步：坐直，双脚平放地面。

第2步：一只手放在腹部，感受呼吸时腹部的起伏。

第3步：吸气时心里默数1、2、3、4；呼气时默数4、3、2、1。

第4步：当思绪飘走，温和地把它拉回到数数上。每天练习2次。

**积极回忆库**

首先，在手机里建立一个专属相册或备忘录，命名为“我的力量库”。让然后，记得随时记录或保存你克服困难的瞬间，如：一次顺利的复查、独立完成一件事等。在您在情绪低落时，打开这个“力量库”浏览5分钟。

**微小行动清单：**

提前列出5-10个能在5分钟内完成、能带来微小愉悦感的事情，例如：给绿植浇浇水、哼唱一首喜欢的歌、整理房间的一个角落等。在焦虑时，随机选择一项立即执行。

## ◆ 从“为什么是我”到“现在我可以做什么”

**转变问题导向，从抱怨命运转向主动应对。**

## 1) 制作“健康管理仪表盘”

用一个笔记本或电子表格，记录：每月/每季度的身体感受变化、用药及反应、复查日期和结果摘要、想问医生的问题清单。这能帮助您从被动接受变为主动管理，重建对生活的控制感。

## 2) 设定“健康小目标”

例如：“本周每天步行15分钟”、“本月读完一本关于情绪管理的书”。完成目标后，给自己一个小奖励。

## 4.1.2 建立社交自信

神经纤维瘤病的症状常以“可见”的形式存在——皮肤表面的牛奶咖啡斑、全身各处大小不一的神经纤维瘤、部分患者可能出现的面部畸形或肢体不对称，这些特殊的外观特征，让患者在生活和学习中容易成为他人关注的焦点，甚至遭遇误解、歧视和孤立。儿童或青少年患者可能会被同学起绰号、排挤、孤立，无法融入集体；成年患者在社交场合也可能感受到他人异样的目光、刻意的疏远，这些经历会严重伤害患者的自尊心和自信心，让患者变得自卑、敏感、封闭，甚至主动回避社交。然而，容貌只是人的“外在标签”，真正决定一个人价值的，是内心的善良、智慧、勇气和品格。面对容貌带来的社交困境，患者需要学会接纳自己、打破偏见，在孤立中重建社交自信，要相信你的价值不止于外表，外表差异可能成为社交中的障碍，但真正的自信来源于你如何看待自己，而非他人如何看待你，那么作为患者如何建立自信？心理老师有以下建议：

**练习自我对话**

## 1) “优势清单”练习

找一个不被打扰的时间，列出10项与外表无关的优点或品质。

例如：“我很体贴，能察觉朋友的感受。”“我做事很有耐心。”“我擅长解决电脑问题。”把这份清单贴在镜子旁或设为手机壁纸，每天看一遍。

## 2) 每日一句“自我肯定”

早晨洗漱时，对着镜子里的自己，认真说一句：“今天，我将用我的（填写一个优势，如：创造力）来度过有意义的一天。”

**主动表达，减少误解**

## 1) 准备一个“轻松的解释版本”

可以像聊天一样说：“我身上这些是神经纤维瘤，是一种良性的、不传染的遗传小状况，就像有人天生卷发一样，我就是有一些特别的‘皮肤记号’。”用轻松的语气可以减少双方的紧张感。

## 2) 情境演练

如果担心被询问，可以在家对着镜子或与家人朋友预先练习如何回应。熟练后，在实际场合中会更从容。

**找到“看见你”的人**

## 1) 主动参与深度交流

在社交中，尝试将话题从表面引向深层。例如，当别人聊电影时，你可以问：“这部电影里哪个角色最让你有共鸣？为什么？”这样更容易建立心灵连接。

## 2) 加入“兴趣社群”

除了病友组织，也可以根据你的爱好（如读书、园艺等）加入相关社群。在那里，你是“书友”、“花友”，是一个有趣的灵魂。

#### 4.1.3 打破身体不便所带来的心理局限

当神经纤维瘤病进展影响到骨骼系统、神经系统时，可能会导致肢体功能障碍，比如走路不稳、肢体疼痛、活动受限等。这种肢体行动上的不便，不仅给日常生活带来诸多困扰，更会让患者产生“我是累赘”“我无法独立生活”的负面认知，从而选择闭门不出，逐渐与外界隔绝。然而，肢体行动的局限并不等于生活的“绝境”，只要保持积极的心态，借助适当的辅助工具、进行科学的康复训练，依然可以走出家门，拥抱丰富多彩的生活，身体的不便可能限制行动，但自由是一种心态，而非身体的绝对状态。

那么，如何打破身体不便造成的心理局限？心理老师有以下建议：

##### 重新定义“独立”

###### 1) 制作“资源地图”

在一张纸上或电子地图上，标出你家附近对您友好的地点：有无障碍设施的公园、有送货上门服务的超市、理解你的咖啡馆等，这能帮您更自主地规划生活。

###### 2) 建立“互助伙伴”系统

与1-2位可信赖的朋友或邻居约定，在需要搬运重物、紧急出行时互相协助。独立也包括懂得智慧地协作。

##### 设定“小目标”，庆祝进步

###### 1) 阶梯式挑战法

如果目标是“独立去超市”，可以分解为：

第一周：家人陪同，你负责列清单和支付。

第二周：家人陪同，你尝试自己挑选部分商品。

第三周：尝试在小区内短距离独立行走。

每完成一步，都在日历上打勾并给自己一个小奖励（如看一集喜欢的剧）。

###### 2) 成就视觉化

准备一个透明罐子，每完成一个小目标，就写在一张彩纸上放进罐子。

年底时打开回顾，你会直观地看到自己积累了多少勇气与能力。

##### 探索适合你的活动方式

###### 1) 开发“居家博物馆”

如果你热爱文化和旅行，可以通过VR应用、高清纪录片、线上博物馆游览（许多博物馆提供免费虚拟导览）来“云游世界”，并与线上同好分享感受。

###### 2) 发展“静默的创作”

如果体力有限，可以尝试书法、绘画、写作、手工等不需要大范围活动的创作。这些作品可以成为你情感的表达，也是送给亲友的独特礼物。

#### 4.1.4 突围就业局限

工作是自我实现的重要途径，也是建立社会认同的方式，患者如何突围就业局限？心理老师有以下建议：

##### 发现你的“优势星球”

###### 1) “优势-兴趣-机会”三维评估

个人能力与市场需求匹配表（示例）

我的优势（擅长什么）	我的兴趣（喜欢什么）	市场需求（什么工作有机会）
耐心、文案写作	心理学、助人	新媒体编辑、用户支持
沟通能力、团队合作	教育、学习	人力资源、培训师
分析能力、解决问题	科技、研究	数据分析师、研究员

（表4-1 优势-兴趣-机会三维评估表示例）

寻找三列的交集点，那可能是你的职业方向。

###### 2) 灵活就业，多元尝试

###### 1) “技能产品化”练习

将你的技能打包成小产品。例如，如果你擅长整理资料，可以尝试在平台提供“信息梳理服务”；如果你善于倾听，可以尝试参与公益热线志愿者的培训。

###### 2) 开启“100小时探索计划”

选定一个你感兴趣的低门槛职业方向（如配音），投入100小时去系统学习和实践。100小时后，你就能更清晰地判断是否适合。

### 3) 准备一份“能力说明”

工作提案法：在面试或与领导沟通时，不仅说明需求，更提供解决方案。例如：“因为我需要每季度复查一次，我建议将季度汇报调整到复查后一周，这样我能以更饱满的状态进行深度总结。这是我的季度工作规划草案……”这样展现的是你的规划能力和主动性。

#### 4.1.5 处理孤独情绪与关系

成年后，神经纤维瘤病患者面临的不仅是身体上的挑战，还有心理上的孤独感和婚恋方面的压力。你首先要知道对于交友与亲密关系的需求并不是什么难以启齿的事情，随着同龄人陆续结婚生子、组建家庭，患者可能会因为疾病的影响，在社交中显得不一样，产生“被抛弃”“与众不同”的孤独感。同时，来自家人的催促、社会的固有观念，以及对自身疾病的担忧，让婚恋问题成为许多成年患者心中的“难题”——既渴望拥有亲密关系、组建家庭，又担心自己的病情会给伴侣带来负担，担心对方无法接纳自己的身体状况，担心疾病会遗传给下一代。面对成年后的孤独与婚恋压力，患者需要学会与自己相处，在渴望与现实之间寻找内心的平衡，孤独感可能伴随疾病而来，但孤独可以被转化，关系可以被建立，如何处理好自己孤独情绪与关系呢？心理老师有以下建议：

#### 与孤独和平相处

##### 1) 设计“自我滋养时光”：

每周留出2-3个固定时段，作为与自己深度相处的专属时间。可以：阅读一本哲学或传记、听一套音频课程并做笔记、练习书法或绘画等，将这些时光视为给自己的精神充电。

##### 2) 实践“感恩日记”

每晚睡前，记录1-3件当天值得感恩的小事，例如：“感谢自己今天认真做了一顿饭”。这能培养你从日常中发现温暖的能力。

#### 建立“深度连接”而非“泛泛之交”

##### 1) 发起“主题式深谈”

与朋友见面时，可以主动提议一个聊天主题，例如：“分享一下你今年经历过的一个最有挑战也最有成长的时刻。”这种有结构的分享能迅速拉近心灵距离。

##### 2) 成为他人的“支持者”

在病友群或社群中，主动去倾听和鼓励新来的伙伴。给予支持的过程，会让你感到自己的价值，并自然地建立深厚的战友情谊。

#### 婚恋中的真诚与勇气

##### 1) “分阶段坦诚”策略

不必在初次见面就全盘托出。可以在彼此有好感、建立初步信任后，选择在一个安静、不受打扰的环境，以分享个人故事的方式自然带出。

例：“我人生中一个特别的经历是，我患有的一种叫神经纤维瘤病的遗传状况，它让我……但也让我学会了……”这样既坦诚，又展现了你的完整人格。

##### 2) 共同学习，共同面对

如果关系深入，可以邀请对方一起查阅可靠的医学资料，甚至一同参加病友活动或咨询遗传医生。把“我的问题”变成“我们可以一起了解的事情”。

#### 如果你选择单身

##### 构建“完整生活支持圈”

确保你的生活中有：

- 情感支持：1-2位可以深夜电话的朋友
- 生活支持：可靠的邻居或社区服务
- 兴趣共同体：能一起活动的爱好团体
- 精神成长：书籍、课程、哲学思考

这样，你的生活依然是丰富且自足的。

此外，还可以专注培养自己的信仰，这个信仰可以无关宗教，公益和利他行为都可以成为自己的信仰，比如说加入泡泡家园做志愿者帮助同样的群体，生病已然是患者必须面对的生命课题，那就与瘤共生，向阳而行。

## 4.2 患儿家长

作为家长，您的情绪状态、应对方式，直接塑造孩子看待疾病与自我的方式。您的内在稳定，是孩子安全感的来源。您是您孩子最重要的“心理疫苗”！

家长们可以参考2025年泡泡家园微信公众号上翻译转发的《NF家长指南》，为NF家庭提供了科学的观点、策略、干预建议以及实操练习示例。

### 4.2.1 育儿策略

#### 1. 首先要照顾好自己

家长在得知孩子患有NF这种遗传性疾病时，都会有焦虑和担心，不要压抑自己的感受，您可以通过倾诉、运动、做感兴趣的事情等，交托释放自己的情绪。

#### 设置“家长能量补给站”

每天或每周留出15-30分钟完全属于自己的时间，做能滋养自己的事，如：泡杯茶听音乐、读书、做简单拉伸等，告诉家人这是你的“充电时间”，请他们支持。

#### 建立“家长支持搭档”

在病友群中寻找1-2位孩子年龄相仿、理念相近的家长，结成互助对子。可以定期通话，不一定要聊病情，更多是分享育儿趣事、互相打气。

#### 2. 了解您孩子的疾病

知识就是力量！您需要尽可能多地了解您孩子的疾病、以及您们作为一个家庭将如何共同面对。NF的个体化差异很大，每个NF患儿的疾病症状、发展进程、治疗方法与效果等可能都各不相同，您需要留心关注孩子的成长发育中的问题，并根据医生要求进行相关评估检查。您可以准备一个文件夹，完整记录和保存孩子的各项检查和治疗记录、用药及反应、复查日期等，建立孩子的健康档案；另一方面，医学在不断进步，细胞基因治疗等创新技术正在发展，因此，您可以通过患者手册、“泡泡家园”微信公众号等严肃科普渠道，学习了解NF科学知识和医学发展动态，并与医生及时沟通，提前准备好想问医生的清单，成为您孩子的疾病和护理专家。

#### 3. 保持“疾病视角”但也要看见孩子的完整个体

国内一项调研显示：68.1%的NF患儿会有疼痛和不适感，58.6%有情绪问题。

因此，家长要对孩子保持一种“疾病视角”，对孩子的身体状态和情绪保持敏感。另一方面，您也要看见孩子的完整需求，您可以制作一个“我的孩子”全景图，即：

用一个海报或笔记本，中间贴上孩子照片，周围分区域记录孩子最喜欢的食物、动画、游戏；孩子最近问的奇妙问题；孩子表现出的善良瞬间；孩子的小梦想等等。经常更新，提醒自己孩子是一个多么丰富多彩的个体。

#### 4. 全家积极协作，建立“成长型思维”家庭文化

养育NF患儿需要大量情感支持，需要全家人一起团结协作，分担为人父母的责任。在过程中，需要彼此关怀彼此鼓励，建立“成长型思维”家庭文化，以乐观积极的心态陪伴孩子勇于接受各种挑战。例如：

#### 家庭情绪温度计：

在冰箱上贴一张从1-5级的情绪表情图。鼓励家庭成员每天根据自己心情移动磁贴。让情绪“可视化”，方便家人彼此关怀。

#### 改变家庭口头禅：

把“这太难了”换成“这可能需要更多时间和方法”；把“我不会”换成“我还没学会”，并在孩子面前示范。

#### 设立“家庭错误日”

每月选一天，每人分享一件本月犯的错或遇到的失败，并重点讨论“从中学到了什么”。让孩子明白，犯错是学习的一部分，培养孩子不畏困难不怕失败的积极心态。

#### 4.2.2 干预措施

您最了解自己的孩子，您会见证孩子的成长过程。如果您认为孩子在生长发育过程中出现了问题（例如，您可能会注意到孩子走路的方式与年龄不符、或者注意力不集中），您可以和医生进行沟通。医生将帮助您确定NF是否影响了孩子的发育以及是否需要进一步评估检查和治疗。

获得孩子评估结果后，您可以与家庭成员和老师交流这些信息，为孩子量身制定干预措施以满足其成长需求。请不要等到问题出现才开始干预！

改变是需要时间的，干预措施可以仅专注解决1至2个问题：

- a:在能控制的范围内进行干预
- b:不要试图一次解决孩子所有的问题；一次解决一个困难
- c:找出对孩子和家庭影响最大的问题并解决
- d:尝试别人认为有用的干预措施
- e:利用有用的工具和技术

##### 1. 执行功能缺陷的干预

研究显示部分NF患者存在执行功能缺陷，这些缺陷可能与NF1患者大脑发育中神经纤维蛋白缺陷的有关。好消息是，早期干预对执行功能困难的患者有帮助。执行功能缺陷会削弱孩子使用内部控制来规范行为的能力，孩子行为更容易受到外部环境条件和即时奖励系统来控制。父母可以同时考虑采用主动和被动两种策略来管理孩子的执行能力问题：

**主动策略：**防止性的、在行为发生之前就设置主动干预。例如：家庭规则。通过为日常生活建立家庭规则，向孩子提供明确的行为期望，有助于设定和澄清行为限制和界限，确保家庭成员对家庭规则达成共识。

**被动策略：**是在行为发生后实施反应性干预。干预是有据可依的，用积极动机（如奖励）来加强良好行为、用消极动机如（批评）阻止不良行为，行为发生后反馈结果。

我们建议将执行功能训练融入生活中，如：

##### 游戏化规划：

用贴纸或印章制作“每日任务卡”（如完成作业、整理书包）。每完成一项，自己贴上贴纸。集满一周可兑换一个小奖励。

##### 可视化时间管理器：

使用沙漏或可视化计时器来帮助孩子理解时间的流逝。比如：“沙漏流完之前，我们要收拾好玩具。”

行为的改善和进步是循序渐进的，此外，父母还必须考虑到孩子的疾病状态和年龄，设定切实可行的期望。

##### 2. 社交障碍的干预

部分NF患儿可能在社交方面存在问题。这些社交障碍的确切原因尚不清楚，但是，认知的灵活性、冲动的控制和注意力的转移等执行功能技能的缺陷可能是重要的原因。家长可以带领孩子参加课外活动，培养兴趣爱好，这样，孩子可以结交有相同爱好的朋友，家长可以带领孩子学习模拟结交新朋友的方法，准备好几个可以破冰的问题，帮助孩子逐渐融入。例如：

##### 家庭角色扮演：

每周一次，用玩偶或亲自扮演，模拟社交场景，如：如何向同学介绍自己的疾病（如果需要）、如何加入别人的游戏、被取笑时如何回应（如平静地说：“我不喜欢这个外号，请叫我的名字。”）

##### 社交观察员任务：

带孩子去公园时，给孩子一个观察任务：“看看今天有没有哪个小朋友看起来需要帮助？或者有没有人玩了一个看起来很有趣的游戏？”培养孩子主动观察和思考社交场景的能力。

### 4.2.3 加强家庭关系

家庭是孩子的“心理安全基地”。与孩子建立积极的关系，是每个父母最重要的目标之一。养育一个NF患儿，父母更需要爱心与耐心，用同理心去设身处地去换位思考，特别是孩子因NF疾病带来的疼痛不适、因认知缺陷遇到的学习压力、因外观异样遭受的社会歧视等。家长要相信孩子，接受孩子的感受，成为孩子的情绪教练，而非情绪警察，通过积极倾听来确保您的孩子感到被理解与被接受。

#### 1. 积极倾听，深度共情

##### “嗯，还有呢？”技巧

当孩子诉说时，放下手机，专注看着孩子，简单地用“嗯”、“是这样啊”、“然后呢？”来回应，鼓励孩子把话说完。不要急于给建议或评判。

##### 每周“特别时光”

给孩子每周30分钟一对一的“特别时光”，由孩子决定做什么（一起游戏、一起散步）。这段时间里，你完全是孩子的陪伴者。

#### 2. 孩子需要被欣赏，经常提供积极反馈

要具体地表扬你想看到的良好行为，帮助其保持正确的行为方式。例如，你可以说：“昨晚睡觉前你那么努力地学习数学，我为你感到骄傲”

#### 3. 无条件的爱，有条件的规则

让爱与规则分离。给孩子无条件的爱，也要对其不良行为提出反馈，但避免指责，而是说出下次希望看到什么行为。当与孩子发生矛盾时，尝试延迟做出决定，直到您和孩子冷静下来。

##### “拥抱优先”原则：

先给孩子一个拥抱或拍拍肩膀，说“我爱你，但我们现在需要谈谈刚才发生的事情”。让爱与规则分离。

##### “家庭规则共创会”：

每季度召开一次，全家一起讨论和修订家庭规则（如屏幕时间、家务分工）。让孩子参与制定，孩子会更愿意遵守。

### 4.2.4 加强与学校的关系

根据《中国1型神经纤维瘤病患者诊疗状况及生命质量调研报告2025》，在未成年患者中，超六成曾遭遇同学歧视，超三成因疾病频繁缺课，还有约12.7%反映曾经历无法正常入学、被迫转学或退学。

#### 1. 成为孩子的“代言人”而非“辩护律师”

家长要成为了解您孩子问题和需求的“专家”，为您孩子发声。家长要主动与学校建立联系并讨论您孩子的问题、兴趣和能力，例如其在推理、记忆和解决问题方面的强项和弱项，通过与学校分享这些信息，最大限度地发挥您孩子的长处并解决其困难。您可以视孩子实际情况，决定何时以及如何与学校老师沟通您孩子的病情。

##### 准备一份“给老师的一封信”：

开学前，用一页纸清晰、友好地向老师介绍孩子的基本情况（如外观有异样，可介绍NF疾病情况）、孩子的优势（如：创意能力）、孩子可能需要的小支持（如“可能需要一年外出体检一次”），表达对老师工作的感谢与合作的意愿。

##### 定期“好消息沟通”：

不只是有问题时才联系老师。每学期主动发1-2次邮件或微信/短信，分享孩子在家里一个进步或趣事，并感谢老师的付出。

#### 2. 帮助孩子培养有条理的学习习惯

部分NF儿童可能会出现执行功能问题，家长可帮助孩子制定计划并养成有条理的学习习惯。例如：家长可给孩子计算出一项任务需要多少时间，并设定最后期限。这样清晰直接的指示，可以给予保证和明确的反馈。家长与学校相互支持，实现让孩子教育取得成功这一共同目标。如果孩子在学校遇到困难，及时沟通以找到干预方案，并确保干预计划如期进行。

#### 4.2.5 发展持续的韧性

尽管您已尽了最大努力来帮助您的孩子的学习或行为，但孩子可能继续面临日常挑战和挫折，这些挑战和挫折可能会持续到青春期甚至成年期。

家庭中如下三种关系将加强孩子面对未来挫折的韧性：

**爱：**给孩子无条件的爱，让您的孩子知道他或她在这个世界上是重要的、有意义的。在尝试解决问题之前，站在孩子的角度考虑问题，给予孩子更多的陪伴、关注和认可。

**期待：**父母的期待建立在孩子的长处、兴趣和梦想之上，运用您的期望来表达对孩子的信任，关注孩子的努力程度、孩子是否比以前做得更好等。

**参与：**用孩子的方式讲话，以其能理解的方式进行沟通，给您的孩子在家里做贡献的机会。鼓励孩子自己解决问题并参与决策过程。

韧性不是天生的，是日常培养的。下面是一些实用的建议：

##### 1. 从小事中积累成就感

###### “成功罐”与“努力券”：

准备两个罐子。一个放“成功纸条”（记录任何完成的事），一个放“努力券”（记录付出了努力但结果未必完美的事）。定期一起阅读，强调努力与过程的价值。

###### 家庭庆祝仪式：

不仅是庆祝好成绩，也庆祝孩子第一次独自去便利店、主动交到一个新朋友等“勇气时刻”。

##### 2. 家庭仪式感

###### 晨间启动与晚安感恩：

早餐时，每人用一句话说“今天期待的一件事”；  
睡前，分享“今天感谢的一件事”。建立家庭的积极情绪锚点。

###### 每月家庭冒险日：

每月选一天，尝试一件全家都没做过的小事，如去一个新的公园、做一道新菜、玩一款新桌游。共同的新鲜体验增强家庭凝聚力。

#### 4.2.6 与孩子沟通疾病

与孩子沟通疾病要做到诚实、简洁、充满希望。

##### 1. 用孩子能懂的语言

- a: 先耐心倾听，了解孩子想要知道的，一次回答一个问题。
- b: 在不同年龄段、用孩子能懂的语言来回答，仅提供他们能够理解的信息。
- c: 诚实，使用简单的词汇，逃避回答将会失去他们的信任。

##### 2. 回答真实，传递信心

###### “三明治回应法”：

当孩子问一个难题（如“我会死吗？”），可以采用以下3步法：

第1步，共情：“问这个问题一定让你很担心。”

第2步，事实：“这种病大多数都可以正常生活到老，医生会帮我们管理它。”

第3步，行动与希望：“医学一直在进步，我们今天能做的是...（如锻炼身体、按时复查）”

如果不知道怎样回答问题，告诉孩子你听见了问题、将会通过医生或者其他途径寻找答案。

##### 3. 允许孩子有情绪

a: 设置“情绪安全角”：在家里布置一个角落，放上柔软的垫子、毛绒玩具、画纸和笔。告诉孩子，任何时候感到难过、生气，都可以去那里待着，直到感觉好些。

b: 孩子可能会感到向老师同学解释疾病很麻烦，耐心陪孩子提前排练如何面对。

c: NF的挑战会伴随一生，孩子可能会在悲痛和接受的过程中循环，家长要接纳孩子的情绪，鼓励孩子努力做好当下自己能做的、并对未来发展充满信心。

最后，请记住：疾病是生活的一部分，而非全部。无论是患者还是家长，都在经历一段不易的旅程，但这段旅程中也有成长、联结、深度与意义。

积极情绪不是否认痛苦，而是在痛苦中依然看见光的能力。

自我接纳不是放弃改变，而是以真实的样子出发，走向更好的自己。

本章主要参考文献：

1. 《NF患者指南》和《NF家长指南》（[www.ctf.org](http://www.ctf.org)）
2. 《中国1型神经纤维瘤病患者诊疗状况及生命质量调研报告 2025》
3. Living with a rare disorder: a systematic review of the qualitative literature
4. Psychological aspects of living with rare disease: development of psychological skills of rare disease patients
5. 马丁·塞利格曼《真实的幸福》



## 5.1 遗传咨询在神经纤维瘤病防控中的重要性

遗传咨询在神经纤维瘤病的防控体系中占据核心地位。由于1型神经纤维瘤（NF1）和2型神经纤维瘤（NF2）均为常染色体显性遗传病，患者的子女有50%的概率遗传致病基因。对于已确诊的患者及其家庭成员，遗传咨询能够帮助他们了解疾病的遗传模式、再发风险以及各种预防措施。

遗传咨询的重要性体现在多个方面。首先，它能够为高风险家庭提供生育决策支持，帮助他们了解产前诊断技术和辅助生殖技术的选择，如胚胎植入前遗传检测等。其次，遗传咨询有助于早期发现家族中的其他患者，特别是那些症状轻微或尚未出现症状的个体。第三，通过遗传咨询，患者及其家属能够获得关于疾病自然史、临床表现、治疗选择等方面的专业信息，从而更好地应对疾病带来的挑战。

在神经纤维瘤病的情况下，以下人群应及时进行遗传咨询：NF患者及其家庭成员；NF患者生育前的配偶或伴侣；有NF家族史的个体；对NF有一定了解并希望了解更多信息的健康个体。遗传咨询不仅是一种医学服务，更是帮助患者家庭做出知情决策、减轻心理负担、提高生活质量的重要手段。

## 5.2 神经纤维瘤遗传咨询的核心内容体系

### 5.2.1 遗传风险评估与家族史分析

遗传风险评估是神经纤维瘤遗传咨询的首要环节。在进行风险评估时，遗传咨询师需要详细了解患者的家族史，绘制至少三代的家系图谱，使用标准化的系谱符号记录家族成员的健康状况。

对于NF1患者，遗传风险评估需要重点关注以下几个方面：首先，确定疾病是遗传性还是新发突变。约50%的NF1病例是遗传自父母，其余50%是由于先证者的新发突变。这种区分对于评估复发风险至关重要。如果是新发突变，同胞的风险较低（被认为小于1%），但由于生殖腺嵌合的可能性，复发风险可能略高于一般人群风险。其次，需要评估患者的父母是否为临床表型轻微的患者，因为部分NF1患者可能只有轻微的皮肤表现而未被诊断。

对于NF2患者，遗传风险评估的重点有所不同。NF2的发病率较低，约为1/25,000，但其临床表现更为严重，主要表现为双侧前庭神经鞘瘤、脑膜瘤、脊神经鞘瘤等。NF2的发病年龄通常在18-24岁，但约18%的患者在儿童期就会出现症状。在进行风险评估时，需要特别关注患者的听力状况、眼部症状等，因为这些可能是NF2的早期表现。

家族史分析还需要关注其他相关的临床特征，包括：出生时的胎记或其他皮肤表现；良性或恶性肿瘤史；听力问题如耳聋或耳鸣；视力问题如肿瘤、视力差或失明；骨骼或关节问题（骨折、脱位、脊柱侧弯）；发育迟缓、学习障碍或智力低下；癫痫、抽搐或其他神经系统问题；巨头畸形等。这些信息不仅有助于确定诊断，还能帮助评估家族成员的风险。

### 5.2.2 基因检测技术与方法选择

基因检测是神经纤维瘤遗传咨询的核心技术手段。目前，针对NF1和NF2的基因检测方法主要包括以下几种：

1.全外显子组测序技术，是目前首选检测方案，优先推荐先证者和/或父母行三人全外显子组测序。根据神经纤维瘤的不同类型选择不同的送检样本，一般外周血即可，但节段型NF1需对病变部位的组织进行检测。全外显子组测序能够检测基因编码区的点突变、小片段插入缺失等变异，是诊断NF1的重要手段。

2.长读长测序技术，显著提升诊断率。例如，基于PacBio长读长测序的技术，覆盖了NF1基因较常规全外显子组测序更广的范围，将NF1的诊断率提升至90%以上。该技术不仅能以更经济的价格检测传统方法可测的常规突变，还能精准识别传统方法难以发现的罕见特殊结构突变和非编码区突变。

3.多重连接探针扩增技术，用于检测基因的大片段缺失或重复。对于临床高度怀疑NF1但常规检测未发现突变的患者，该技术能够检测出NF1基因的外显子缺失或重复。

4.Sanger测序技术，作为传统的测序方法，常用于对已知突变位点的验证。在确定致病突变后，可通过Sanger测序对家族成员进行筛查。

5.对于NF2的检测，目前采用二代测序检测NF1、NF2、SMARCB1、LZTR1基因，覆盖全部外显子及剪接位点。家系检测需纳入一级亲属，明确遗传模式。

在选择检测方法时，需要考虑以下因素：检测的目的（诊断、携带者筛查、产前诊断等）；患者的临床表现和家族史；检测的成本和时间；检测的灵敏度和特异性等。对于临床诊断不明确、又需做出进一步诊疗或遗传咨询的疑似NF1患者，应进行合适检测方案的基因检测以明确分子诊断、辅助制订疾病管理方案。

### 5.2.3 产前诊断与胚胎植入前遗传检测

产前诊断是神经纤维瘤遗传咨询的重要组成部分，主要包括以下几种方法：

#### 1. 羊膜穿刺术

通常在孕期16-20周进行，通过抽取羊水获取胎儿细胞进行染色体分析和基因检测。该方法的风险相对较低，流产率约为0.5-1%。

#### 2. 绒毛取样技术

在孕11-14周进行，通过获取胎盘绒毛组织进行检测。绒毛取样的优势在于能够更早地获得检测结果，但流产率略高于羊膜穿刺术。

#### 3. 无创产前检测

虽然主要用于检测常见的染色体异常，但对于某些特定的基因突变，如已知的NF1或NF2致病突变，也可以通过检测母体外周血中的胎儿游离DNA进行筛查。

#### 4. 胚胎植入前遗传检测

是一种更为先进的技术，能够在胚胎植入子宫前就检测是否携带致病基因。对于高风险家庭，该技术提供了一种主动的风险防控手段。在NF1和NF2的胚胎植入前遗传检测中，主要采用以下技术：

(1) 单细胞聚合酶链式反应技术：用于扩增单个胚胎细胞中的目标基因片段，通过检测是否存在致病突变来判断胚胎的基因型。在一项针对NF1的胚胎植入前遗传检测研究中，57个卵母细胞中有26个检测为无突变，其中8个被选择移植，产生了2个临床妊娠。

(2) 荧光原位杂交技术用于检测染色体异常和特定基因的缺失或重复。在一项研究中，对携带NF1微缺失的患者进行了胚胎植入前遗传检测，通过荧光原位杂交技术检测胚胎是否携带致病缺失(3)。

(3) 新一代测序技术在胚胎植入前遗传检测中的应用越来越广泛。通过对单个胚胎细胞进行全基因组扩增和测序，可以同时检测多个基因的突变，提高检测的准确性和全面性。

产前诊断和胚胎植入前遗传检测的选择需要考虑多个因素，包括：家族中是否已明确致病突变；父母的年龄和生育史；技术的可及性和成本；伦理和宗教考虑等。对于有生育需求的NF患者，建议在怀孕前进行遗传咨询，了解各种检测方法的优缺点，做出适合自己家庭的选择。

### 5.2.4 生育指导与家庭规划建议

对于神经纤维瘤病患者及其家庭，生育指导和家庭规划是遗传咨询的重要内容。由于NF1和NF2均为常染色体显性遗传病，患者的子女有50%的患病风险，因此需要为这些家庭提供全面的生育选择信息。

(1) 自然妊娠与产前诊断是最常见的选择。对于选择自然妊娠的家庭，建议在孕期进行产前诊断，通过羊水穿刺或绒毛取样检测胎儿是否携带致病基因。根据检测结果，家庭可以做出知情的选择。需要注意的是，产前诊断只能检测是否携带致病基因，但无法预测疾病的严重程度，因为NF的表型具有高度的变异性。

(2) 辅助生殖技术为高风险家庭提供了更多选择。除了前面提到的胚胎植入前遗传检测，还可以考虑使用供体配子的辅助生殖技术。使用来自未受影响个体的供体配子可以大大降低未来孩子的患病风险。这种方法虽然能够有效降低风险，但涉及复杂的伦理和法律问题，需要家庭仔细考虑。

(3) 领养也是一些家庭考虑的选择。虽然这不是医学问题，但遗传咨询师应该了解并尊重家庭的各种选择，提供必要的信息和支持。

在提供生育指导时，遗传咨询师需要注意以下几点：

(1) 首先，确保家庭充分了解疾病的遗传模式和风险。NF1和NF2都是常染色体显性遗传，外显率接近100%，但表现度可变。即使携带相同的突变，不同个体的症状严重程度也可能有很大差异。

(2) 其次，帮助家庭理解产前诊断和胚胎植入前遗传检测的局限性。这些技术只能检测是否携带致病基因，无法预测疾病的严重程度、发病时间或具体症状。这一点对于家庭做出决策非常重要。

(3) 提供心理支持和社会资源。面对可能的高风险妊娠，家庭往往承受巨大的心理压力。遗传咨询师应该提供必要的心理支持，帮助家庭应对焦虑和不确定性。同时，应该介绍相关的患者组织和支持团体，如中国的神经纤维瘤关爱中心等。

(4) 考虑文化和宗教因素。不同文化和宗教背景的家庭可能对产前诊断、胚胎植入前遗传检测等技术有不同的接受度。遗传咨询师需要了解并尊重这些差异，提供适合的建议。

(5) 强调知情选择的重要性。遗传咨询目的是帮助家庭做出符合自己价值观和情况的选择，而不是替他们做决定。咨询师应该提供全面、客观的信息，帮助家庭充分了解各种选择的利弊，最终做出自主的决定。

## 本章主要参考文献:

- [1] 神经纤维瘤病诊疗指南(2025年版).docx-原创力文档  
<https://m.book118.com/html/2025/0727/8125036062007115.shtm>
- [2] 医学遗传科:NF1基因检测新方法为 I 型神经纤维瘤病提供精准诊断-湖南省儿童医院  
<https://www.hnetyy.net/xinwendongtai/19362.html>
- [3] Preimplantation genetic diagnosis using fluorescent in situ hybridization for cancer predisposition syndromes caused by microdeletions - PubMed  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19278970>
- [4] Preimplantation diagnosis for neurofibromatosis - PubMed  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12709270/?dopt=Abstract>
- [5] Personalized Medicine <https://nfcenter.wustl.edu/about/personalized-medicine/>
- [6] RENOVO-NF1 Accurately Predicts NF1 Missense Variant Pathogenicity - AMiner  
<https://www.aminer.cn/pub/68b548f0163c01c850757b7f/reno-vo-nf-accurately-predicts-nf-missense-variant-pathogenicity?source=zz1>
- [7] 2025-2025神经纤维瘤诊疗指南-20251024112147.docx-原创力文档  
<https://m.book118.com/html/2025/1024/7044001063011002.shtm>
- [8] 儿童及青少年神经纤维瘤病诊疗规范(pdf)  
<http://www.nhc.gov.cn/cms-search/downFiles/7087a2e1a5cb4fec8fc01f0cab1724ed.pdf>

## 致谢

自2022年《神经纤维瘤病疾病科普&家庭护理手册》1.0版问世以来，这本手册承载着我们对患者群体的深切关怀，成为了许多家庭了解疾病、走出阴霾的第一盏灯。彼时，国内关于神经纤维瘤病的诊疗指南尚未出台，系统性的参考资料亦十分有限，我们深知，未知所带来的恐惧，往往比疾病本身更令人无助。因此，我们希望通过这本手册，为患者乃至医学工作者提供一份可靠的基础知识参考，帮助患者更好地认识自身疾病，以科学的态度和积极的心态面对挑战。

近几年，随着医疗科技的不断进步，神经纤维瘤病在临床治疗与政策保障层面均取得了令人瞩目的重大突破。值此之际，我们深感有必要对原有内容进行更新与完善。我们期望，这本迭代更新的手册，能够继续作为患者家庭与医学专业人士之间的一座桥梁，传递最新的诊疗资讯，普及科学的护理理念，让关爱与希望的光芒照亮更多角落。

本手册的再版，离不开各方力量的鼎力支持。我们由衷感谢复星医药的公益支持，让这份关爱得以延续；同时，特别感谢参与内容审核的医疗专家，他们的专业把关确保了手册的科学性与严谨性。我们也真诚呼吁更多爱心企业关注神经纤维瘤病领域，加入关爱NF患者的行列，携手为这个亟待关注的群体贡献一份力量。

- 内容编辑: Yuna Hu, 孙晶, 王美玲, 王秀芝, 王元丽, 张丹丹, 张惠
- 内容审核: 陈俊萍, 顾松, 王博, 张军玉, 张松,
- 内容校对: Deanna Chen, 孙晶
- 排版设计: 李湖平, 邹杨

谨以此手册，献给所有与神经纤维瘤病共舞的勇士们。

泡泡家园神经纤维瘤病关爱中心

2026年2月28日

### 附录1: NF1 年度随访清单

定期随访是管理NF1的关键。用这份清单和您的医生一起，确保覆盖所有重要检查项目。



#### 体格检查

- 皮肤:记录咖啡斑(CALMs)、雀斑(freckles)、皮肤神经纤维瘤(cNF)和丛状神经纤维(pNF)的变化,包括大小、数量、位置和症状。
- 神经系统:评估任何新出现的疼痛(pain)、麻木(numbsness)、运动障碍(motor deficit)或觉障碍(sensory deficit)
- 眼科:检查视力(vision)、Lisch结节(Lisch nodules),以及有无上睑下垂(ptosis)
- 骨系统:关注脊柱侧弯(scoliosis)、假关节(pseudarthrosis)、骨前外侧曲(anterolateral tibial bowing)等骨发育情况。
- 心血管:定期测量血压(blood pressure)



#### 综合评估

- 心理健康:评估学习、注意力(ADHD)、情绪(焦虑/抑郁)等情况。
- 基因检测:如未检测,可与医生讨论其必要性。
- 下次计划:与医生确定下一次(通常是6-12个月后)的随访时间和项目。



#### 影像学检查

- MRI(核磁共振):根据医嘱,用于评估丛状神经纤维瘤(pNF)、视神经胶(optic pathway glioma)或其他颅内情况。
- X线/CT(X-ray/CT):根据医嘱,用于检查脊柱或骨骼异常。
- B超(Ultrasound):作为一种慢性的pNF监测方式。



#### 生长发育评估

- 常测量:记录身高(height)、体重(weight)、头围(head circumference),并计算BMI。
- 发育状态:关注有无性早熟(precocious puberty)等状。

### 附录2: MEK抑制剂副作用居家记录卡

详细记录用药后的身体反应,可以帮助医生更好地评估和调整您的治疗方案。



#### 皮肤反应

皮肤:记录咖啡斑(CALMs)、雀斑(freckles)、皮肤神经纤维瘤(cNF)和丛状神经纤维(PF)的变化,包括大小、数量、位置和症状。



日期	具体状况	严重程度(轻/中/重)	备注(已采取措施)



#### 胃肠道反应

常见症状:恶心(Nausea)、呕吐(Vomiting)、腹泻(Diarrhea)、口腔炎(Stomatitis)

日期	具体状况	严重程度(轻/中/重)	备注(已采取措施)



#### 眼部反应

常见症状:视物模糊(Blurred vision)

日期	具体状况	严重程度(轻/中/重)	备注(已采取措施)



#### 其他反应

说明:记录任何其他您注意到的异常情况,如疲劳、肌肉酸痛等。

日期	具体状况	严重程度(轻/中/重)	备注(已采取措施)

## 附录3: PN恶变的红灯信号

## 警惕! PN恶变的“红旗”信号(MPNST)

**快速增大**

肿瘤在短期内(数周或数月)体积明显变大。

**持续疼痛**

新出现的、原因不明的、持续性的疼痛,尤其是在夜间加重。

**皮肤异常**

肿瘤表面的皮肤出现破溃或无法愈合的伤口。

**质地变硬**

原本柔软的瘤体,触摸时感觉出现硬块或整体变硬。

**新发功能障碍**

出现新的无力、麻木、刺痛,或影响到膀胱、肠道功能。

**全身症状**

出现无法解释的体重减轻、持续疲劳或全身不适。

## 附录4: 国内各地区开展NF专病门诊/MDT多学科门诊汇总 (截止2026年2月)

山东大学附属儿童医院神经纤维瘤病专病门诊
浙江浙大二院 I 型神经纤维瘤病多学科门诊
深圳市儿童医院开启 I 型神经纤维瘤病多学科门诊
湖南省儿童医院开启 I 型神经纤维瘤病多学科门诊
杭州市儿童医院神经纤维瘤病专科门诊
苏州大学附属儿童医院神经纤维瘤病专病门诊
复旦大学附属儿科医院神经纤维瘤病多学科门诊
武汉同济医院 I 型神经纤维瘤病多学科门诊
徐州市儿童医院神经纤维瘤病专病门诊
山东大学齐鲁医院神经纤维瘤病多学科门诊
山东第一医科大学附属省立医院神经纤维瘤病专病门诊
湖南省儿童医院 I 型神经纤维瘤病多学科门诊
济宁市第一人民医院神经纤维瘤病多学科门诊
西京医院神经纤维瘤病专病门诊
宁波市妇女儿童医院神经纤维瘤病专病门诊
成都市妇女儿童医院 I 型神经纤维瘤病多学科门诊
南京儿童医院暨 I 型神经纤维瘤病多学科门诊
四川省人民医院神经纤维瘤病多学科门诊
杭州市儿童医院 I 型神经纤维瘤病多学科门诊
厦门大学附属第一医院 I 型神经纤维瘤病多学科门诊
陆军军医大学西南医院 I 型神经纤维瘤病多学科门诊
福建医大附一整形 I 型神经纤维瘤病多学科门诊
山西省人民医院神经纤维瘤病多学科门诊
青岛市妇女儿童医院儿童神经纤维瘤病专病门诊
昆明市儿童医院 I 型神经纤维瘤病多学科门诊
上海交通大学医学院附属新华医院神经纤维瘤病多学科门诊
杭州市第一人民医院儿童神经纤维瘤病专病门诊
甘肃省人民医院神经纤维瘤病专病门诊
中国医科大学附属第一医院神经纤维瘤病专病门诊
天津市儿童医院神经纤维瘤病专病门诊

郑州大学第一附属医院 I 型神经纤维瘤病多学科门诊
首都医科大学附属北京儿童医院神经纤维瘤病专病门诊
中国医科大学附属盛京医院神经纤维瘤病专病门诊
胜利油田中心医院举行 I 型神经纤维瘤病多学科门诊
上海儿童医学中心神经纤维瘤病多学科门诊
河北省儿童医院 I 型神经纤维瘤病专病门诊
厦门大学附属中山医院 I 型神经纤维瘤病专病门诊
东部战区总医院神经纤维瘤病多学科门诊
江苏省人民医院神经纤维瘤病多学科门诊
浙江省中医院儿童神经纤维瘤病多学科门诊
河北医科大学第二医院小儿神经纤维瘤病专病门诊
大连医科大学附属第二医院神经纤维瘤病多学科门诊
宁波大学附属第一医院 I 型神经纤维瘤病多学科门诊
山东中医药大学第二附属医院 I 型神经纤维瘤病专多学科门诊
郑州大学第三附属医院神经纤维瘤病多学科门诊
江苏省人民医院（江苏省妇幼保健院）神经纤维瘤病专病门诊
徐州市儿童医院神经纤维瘤病多学科门诊
哈尔滨医科大学附属第二医院神经纤维瘤病多学科门诊
南京医科大学附属儿童医院神经纤维瘤病专病门诊
江苏省淮安市妇幼保健院神经纤维瘤病多学科门诊
河南省人民医院 I 型神经纤维瘤病多学科门诊
威海市妇幼保健院 I 型神经纤维瘤病多学科门诊
厦门大学附属翔安医院 I 型神经纤维瘤病多学科门诊
北京儿童医院保定医院 I 型神经纤维瘤病专病门诊
驻马店市中心医院妇女儿童医院 I 型神经纤维瘤病多学科门诊
解放军总医院第三医学中心神经纤维瘤病专病门诊
邢台市人民医院神经纤维瘤病多学科门诊
南昌大学第二附属医院神经纤维瘤病多学科门诊
南方医科大学南方医院儿童罕见病（儿童肿瘤及血液病）门诊
北京大学第三医院神经纤维瘤病专病门诊
沧州市中心医院神经纤维瘤病专病门诊
西安交通大学附属儿童医院神经纤维瘤病专科门诊

邯郸市中心医院神经纤维瘤病专病门诊
河北省儿童医院神经纤维瘤病专病门诊
香港大学深圳医院神经纤维瘤病专病门诊
天津医科大学总医院空港医院神经纤维瘤病专病门诊
上海市儿童医院神经纤维瘤病多学科门诊
首都医科大学三博脑科医院神经纤维瘤病专病门诊
解放军总医院第七医学中心神经纤维瘤病专病门诊
河北医科大学第二医院神经纤维瘤病专病门诊
唐山市华北理工大学附属医院神经纤维瘤病专病门诊
临沂市人民医院小儿神经系统罕见病门诊
西安国际医学中心医院 I 型神经纤维瘤病专病门诊
内蒙古医科大学附属医院神经纤维瘤病专病门诊
首都医科大学附属首都儿科医学中心神经纤维瘤病专病门诊
北京大学第一医院神经纤维瘤病专病门诊
北京积水潭医院神经纤维瘤病专病门诊
北京儿童医院新疆医院神经纤维瘤病多学科门诊
中山大学肿瘤防治中心神经纤维瘤病专病门诊
西南医科大学附属医院神经纤维瘤病多学科门诊
贵州医院儿童 I 型神经纤维瘤病多学科门诊
西安交通大学第二附属医院 I 型神经纤维瘤病多学科门诊
西安交通大学第一附属医院神经纤维瘤病多学科门诊
盐城市第一人民医院神经纤维瘤病多学科门诊
复旦大学附属肿瘤医院骨软组织外科 I 型神经纤维瘤病专病门诊

深圳市泡泡家园神经纤维瘤病关爱中心

内容编辑: Yuna Hu, 孙晶, 王美玲, 王秀芝, 王元丽, 张丹丹, 张惠

专家审定: 陈俊萍, 顾松, 王博, 张军玉, 张松

内容校对: Deanna Chen, 孙晶

整页设计: 李湖平, 邹杨

(以上名单按字母顺序排序, 排名不分先后)

本手册所收录内容均源自专家学术文献、国外相关资讯的翻译, 以及网络平台的疾病科普信息, 由泡泡家园志愿者团队收集并整理。本手册不作为商业用途, 如涉及侵权问题, 请与泡泡家园团队联系。本手册为泡泡家园内部刊物, 内容仅供参考。