

• 综述 •

脑胶质瘤病的诊疗进展

亢志强 综述 钱若兵 审校

安徽医科大学附属省立医院神经外科,安徽 合肥 230001

摘要: 脑胶质瘤病(GC)是一种病因未明的罕见颅内原发性肿瘤,呈弥漫性、浸润性生长,但保存脑组织的大体结构是其主要特征;其临床症状复杂多样,影像学表现特异性不强,只有通过病理学检查方能确诊。由于GC的特性,手术、化疗和放疗的疗效均不理想,预后不佳。本文着重阐述了GC的诊断及治疗的新进展,供同道参考。

关键词: 胶质瘤病; 诊断; 药物治疗; 放射疗法

1 概述

脑胶质瘤病(gliomatosis cerebri, GC)是一种原发性脑瘤,以神经胶质细胞弥漫性增生而原有大体解剖结构保持相对完整为特征^[1]; Nevin于1938年首次提出“脑胶质瘤病”的概念; 1986年Troost等基于临床症状、影像学检查及活检病理,第一次于患者生前确诊GC。由于GC恶性程度较高、临床及影像学表现特异性不强,因此只有在尸检时才被确诊。近年来随着神经病理学和影像学的发展,临床病例报告逐渐增多,但在病理活检前对疾病做出诊断仍存较大难度。

1.1 病因及发病机制

GC的病因未明,其发病机制主要有三种假说:(1)神经胶质系统先天性发育不良,导致胶质细胞间变为瘤细胞并呈弥漫性浸润性生长;(2)肿瘤起源于多个瘤细胞分化中心并呈弥散性浸润生长;(3)肿瘤细胞呈灶内增殖扩散或区域性转移扩散。关于瘤细胞起源,亦众说纷纭; 2007年WHO对中枢神经系统肿瘤分类时,将GC归为神经上皮组织起源肿瘤中的星形胶质细胞肿瘤^[2]。

1.2 组织病理学表现

依大体形态将GC分为I型和II型; I型主要表现为弥漫性浸润性生长,一般无明显肿块、结节、囊变等; II型较为少见,可能由I型发展而来,表现

为在I型基础上出现肿块、结节、囊变等明显密度变化区,具有高级别胶质瘤特点。肿瘤浸润区一般表现为:脑组织轻微肿胀,灰质和白质及浸润区和非浸润区分界不清,主要累及脑白质,保留组织结构大体轮廓;镜下可见各类分化程度不同的瘤细胞沿神经束及血管周围浸润性生长,呈椭圆形或梭形,多数体积小,胞质少,核形态多样但少见分裂相。多数瘤细胞起源于星形胶质细胞,因此其超微结构类似于星形胶质细胞的超微结构;主要表现为核内染色质均匀分布,胞浆及胞突内含有多少不等的中间丝,缺少细胞连接,胞外无胶原及高电子密度的基质。

1.3 影像学表现

影像学检查对GC的诊断有重要价值,CT表现为弥漫性等密度/低密度改变,缺乏特异性;MRI表现为以长T1、长T2为主的弥漫性信号改变,边界不清,增强扫描:I型无明显强化,II型表现为弥漫性病变区域内可见部分强化^[3]。由于MRI的独特优势,目前其已成为GC的首选影像学检查;主要表现为瘤细胞广泛浸润和白质脱髓鞘改变,占位效应不明显,少见结节、囊变等改变;累及两个以上脑叶,甚至脊髓;胼胝体最常受累,表现为弥漫性肿胀,边界模糊,Essig等^[4]认为此征象对诊断GC有重要价值;病变区在T1像上为低信号/等信号,

基金项目:国家自然科学基金(30973084, 81172407),安徽省自然科学基金(11040606M167),安徽省科技攻关计划项目(11010402165, 1301042201)。安徽省重点实验室绩效考核项目(1306c083028)

收稿日期:2014-03-28;修回日期:2014-09-05

作者简介:亢志强(1988-),男,硕士研究生在读,主要从事功能神经外科与脑功能成像研究。

通讯作者:钱若兵(1972-),男,硕士,副教授,副主任医师,硕士研究生导师,主要从事功能神经外科与脑功能成像研究。Email: qianruobing@163.com

在 T2 像及 FLAIR 像上为高信号/混杂高信号,其中 T2 像和 FLAIR 像可以清晰显示病变范围、形态;增强扫描多无强化,偶见部分强化,这表明血脑屏障遭到破坏,肿瘤侵及脑膜及血管,提示该区域恶性变^[5]。尽管 MRI 对 GC 的诊断有重要价值,但其显示病变仍小于实际浸润区。磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)作为对 GC 的补充性检查,能定量检测肿瘤的能量代谢及生化改变,表现为 NAA 降低,Cho、Cho/Cr 及 Cho/NAA 上升^[6];有学者提出其对肿瘤分级、鉴别诊断、穿刺定位及疗效评估具有极大价值。再结合动态对比增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)可以进一步提高颅内肿瘤的鉴别;DCE-MRI 作为一种无创成像技术,其通过获得容积转运参数(Ktrans)和血管外细胞外间隙容积比(Ve)定量测量肿瘤不成熟微血管的通透性,从而评估肿瘤病理分级^[7]。Cai 等^[6]研究还发现,PET 与 MRI 相比,能更准确地反映 GC 的浸润范围及恶性程度。

1.4 临床表现

研究表明,GC 从新生儿至 85 岁老人均可发病,中年人居多,多数患者起病缓慢、隐匿,临床表现复杂多样,患病早期缺乏特征性表现;临床症状以不同程度精神和性格改变为主(78%),还可出现偏瘫(59%)、共济失调(50%)、癫痫(50%)、脑干受累(50%)、视乳头水肿(47%)、头痛(41%)等;此外还有新生儿颅内出血、类似于蛛网膜下腔出血、合并内生软骨瘤病及钙化上皮瘤的报道^[8-10]。

2 诊断和鉴别诊断

2.1 临床诊断

结合临床、影像及病理方可对 GC 做出准确诊断;依据如下:(1)早期多有精神及性格改变;(2)不明原因的癫痫、偏瘫、失语和共济失调等临床表现;(3)颅内压增高,但脑脊液蛋白含量正常或轻度升高,细胞数多正常,偶见瘤细胞;(4)影像学显示脑内弥漫性病变,中线居中或轻度偏移,脑室不同程度变窄,占位效应不明显,少见结构明显改变;(5)病理诊断明确。

2.2 鉴别诊断

GC 应与下列疾病相鉴别:(1)多发性胶质瘤:两个以上部位同时出现胶质瘤,病灶间无明显联系,出血坏死多见,可呈明显强化。(2)恶性浸润性胶质

瘤:此类病变恶性度高,占位效应明显,多有坏死、囊变,MRI 信号不均匀,增强扫描呈不同形式强化。

(3)脱髓鞘病变,特别是占位效应明显的多发性硬化斑块,常规 MRI 上难以与 GC 相鉴别,但 MRS 对疾病的鉴别诊断有重要价值;对激素治疗效果也可鉴别;此外 Park 等^[11]发现肿瘤蛋白 P53 及肿瘤增殖核抗原 Ki-67 的测定也有助于鉴别。(4)脑内病毒性感染:从其临床表现、实验室检查、抗感染治疗效果及病程演变可对疾病做出诊断。

3 治疗和预后

目前,国内外对 GC 的治疗尚处于探索阶段,关于疾病的治疗尚存争议,没有共识;其治疗手段主要包括手术、药物治疗、放射疗法。

3.1 手术

由于病变范围广,难以全切,有学者不主张行手术治疗^[12];为了明确病理,可以在立体定向或神经导航引导下对颅内多发病灶进行活检术^[13]。另有学者则认为,术者应在最大可能保留神经及功能的原则下最大限度切除肿瘤,达到明确病理、缓解高颅压、减少载瘤量、提高放化疗疗效的目的^[14,15];对可疑恶性病变的结节行手术切除,可延缓病情,提高生存期;Pérez-Bovet 等^[16]曾对一患者行颞叶切除术以降低高颅压,后行放化疗,延长患者生命 23 月;Chen 等^[17]提出手术可以提高患者对放疗的疗效,从而改善生存质量、延长生存期。为降低功能区肿瘤的致残率,功能磁共振已越来越多地应用于手术规划,并取得了令人鼓舞的成果^[2]。总之,手术对 GC 治疗效果有限,但其对于明确诊断、改善危急症状、减少载瘤量具有不可替代的作用。

3.2 药物治疗

药物治疗作为恶性肿瘤治疗的常规手段,临床研究表明,早期化疗对肿瘤的控制效果显著。Levin 等^[18]发现,PCV 方案(甲基苄肼+罗氮芥+长春新碱)和替莫唑胺对 GC 疗效相当,可使患者的症状改善率及影像学控制率分别达 33% 和 26%;但替莫唑胺作为新一代烷化剂,能够通过血脑屏障且优先聚集于脑肿瘤组织中,作用于瘤细胞分裂的各个时期,使其 DNA 烷基化,从而发挥细胞毒性作用^[19];多个研究组对替莫唑胺的研究肯定了其抗肿瘤疗效和低毒副作用,从而主张将其作为恶性胶质瘤化疗的一线药物^[18,20];此外,还有研究发现,局部控释化疗的应用对控制局部病变及减少化疗毒

副作用效果显著。目前,临床上化疗药物种类繁多,仅凭经验难以取得良好效果,Fang等^[21]认为,在体外组织块培养药敏试验(tissue culture-end point staining-computer image analysis,TECIA)指导下制定个体化化疗方案可以提高化疗疗效,临床研究也证实对此方法有较好疗效。因此,临床中可以根据TECIA对GC患者实施个体化化疗。

3.3 放射疗法

2006年Taillibert等^[22]对296例GC患者回顾性分析后提出,放疗与否对患者的生存期并无显著影响;但是随着放射治疗设备和技术的飞速发展,其已成为国内外治疗恶性胶质瘤的主要手段。Kim等^[23]报道15例GC患者经外放射治疗后,其平均生存期为38.4月;Wang等^[24]还发现,放疗相对于化疗可以更快地降低高颅压。目前,图像引导放射治疗及适形调强放射治疗作为国外主流放疗技术,已取得良好临床效果;特别是适形调强放射技术,可以减少30%~50%的正常组织损伤,在尽量保护正常组织的同时增加肿瘤的照射剂量;目前,最新研发的容积弧形调强放射技术可以更加精准的对肿瘤实施个体化放疗,其疗效已在鼻咽癌、宫颈癌、直肠癌等多个恶性肿瘤的临床应用中得到证实^[25]。未来,放射技术和设备的发展定会为GC的治疗带来突破性进展。

3.4 联合疗法

鉴于GC的特性,单一疗法往往难以控制疾病进展。Kong等^[26]分析了37例GC病例发现,放化疗较单纯放疗的平均生存期延长11.1月;Mattox等^[27]则通过对30例替莫唑胺或(和)全脑放疗患者的临床资料研究发现,患者平均生存期为25月,一年和两年生存率达89%和55%;Inoue等^[20]回顾性分析了局部放疗和静脉注射尼莫司汀的病例,其中4例联合替莫唑胺治疗,患者一、三、五年生存率分别为70.6%、23.5%、17.7%;这与多个学者的研究结果一致,放化疗联合应用可以明显延长生存期^[17,28];近来,Kyritsis等^[29]通过分析近10年间有关高级别胶质瘤标准化治疗方案(手术+放疗+替莫唑胺)失败后,针对肿瘤复发和进展的二线治疗手段(福莫司汀、贝伐单抗等单药或联合方案)的临床报道,发现治疗效果并不理想。因此,对于GC的治疗,应尽早明确诊断,必要时行病理活检,然后根据患者病情及对化疗药物的敏感性行同步放化疗。

3.5 靶向治疗

有学者通过对瘤细胞中表达血管内皮生长因子和环氧化酶-2的6例GC患者研究后提出,肿瘤生长均伴随毛细血管增生,抗血管增生靶向治疗可以通过抑制肿瘤血管增生而抑制肿瘤生长^[30];Cunha等^[31]则发现特定小RNA双链复合物可以干扰钾离子通道蛋白EAG1,从而增强IFN- γ 对瘤细胞的杀伤作用;通过对恶性胶质瘤进行研究,Roth等^[32]发现整合素抑制物可以抑制血管增生及瘤细胞转移;最近,Jin等^[33]对分子靶向药物的研究表明,选择性分子抑制剂MRK003和MK2206可以明显抑制瘤细胞的生长、迁移。未来,分子靶向药物研究的进展必将为GC的治疗打开一片新天地。

3.6 预后

尽管有多种治疗措施,但患者预后仍较差。研究表明,一些基因的突变、重组及肿瘤标志物的表达水平对该病预后具有重要指导价值;Karnofsky评分、TP-53及异柠檬酸脱氢酶-1(isocitrate dehydrogenase 1, IDH1)基因以及Ki-67也与该病预后显著相关, α -丝联蛋白和IDH1R132H突变蛋白对患者预后也有重要价值^[34];Kwon等^[35]进一步对突变型IDH1研究发现,表达突变型IDH1的II型患者的总生存期及无进展生存期明显延长;还有学者对GC患者的基因组杂交比较发现,染色体13q和10q的缺失以及7q的增加是预后不良的重要因子;最近,Erpolat^[36]等提出,缺氧诱导因子-1 α 、碳酸酐酶-9和骨桥蛋白等缺氧性指标的联合应用对恶性胶质瘤患者生存期的预测亦有重要价值。

4 总结及展望

由于GC临床症状复杂多样、预后差,因此当患者出现精神及性格改变、颅内压升高等表现,MRI提示颅内弥漫性病变时应考虑GC的可能,必要时行立体定向活检术。鉴于其生物学特性,目前主张早诊断、早治疗,以提高患者生存质量和延长生存期。尽管随着研究的深入,GC的确诊率有所提高,治疗效果有所改善,但是预后仍然不佳,而进一步研究该病的病因、发病机制以及新的治疗途径和方法是当今亟待解决的课题。

参 考 文 献

- [1] Gerstner ER, Batchelor TT. Imaging and response criteria in gliomas. *Curr Opin Oncol*, 2010, 22(6): 598-603.
- [2] Rees JH. Diagnosis and treatment in neuro-oncology: an oncological perspective. *Br J Radiol*, 2011, 84(2): S82-

- 89.
- [3] Price SJ. The role of advanced MRI in understanding brain tumour pathology. *Br J Neurosurg*, 2007, 21(6): 562-575.
- [4] Essig M, Schlemmer HP, Tronnier V, et al. Fluid-attenuated inversion-recovery MR imaging of gliomatosis cerebri. *Eur Radiol*, 2001, 11(2): 303-308.
- [5] Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei KO, et al. Gliomatosis cerebri: neurobehavioral and neuropathological observations. *Cogn Behav Neurol*, 2003, 16(3): 149-159.
- [6] Cai L, Gao S, Li Y, et al. ^{11}C -Methionine or ^{11}C -Choline PET is superior to MRI in the evaluation of gliomatosis cerebri. *Clin Nucl Med*, 2011, 36(2): 127-129.
- [7] 贾中正, 张军, 汤伟军, 等. DCE-MRI 评估脑胶质瘤微血管通透性. *中国医学计算机成像杂志*, 2013, 19(4): 293-297.
- [8] Wacker-Gussmann A, Neunhoffer F, Alber M, et al. Neonatal intracerebral bleeding as initial symptom of gliomatosis cerebri WHO III-neurological outcome after partial hemispherectomy. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2011, 215(5): 212-215.
- [9] Mitchell RA, Ye JM, Mandelstam S, et al. Gliomatosis cerebri in a patient with Ollier disease. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(11): 1564-1566.
- [10] Wachter-Giner T, Bieber I, Warmuth-Metz M, et al. Multiple pilomatricomas and gliomatosis cerebri—a new association? *Pediatr Dermatol*, 2009, 26(1): 75-78.
- [11] Park S, Suh YL, Nam DH, et al. Gliomatosis cerebri: clinicopathologic study of 33 cases and comparison of mass forming and diffuse types. *Clin Neuropathol*, 2009, 28(2): 73-82.
- [12] 王行富, 张声, 陈余朋, 等. 大脑胶质瘤病的临床病理学特征: 病例报告及文献综述. *中华现代神经疾病杂志*, 2011, 11(2): 242-248.
- [13] Eyüpoglu IY, Hore N, Savaskan NE, et al. Improving the extent of malignant glioma resection by dual intraoperative visualization approach. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44885.
- [14] 彭苗, 丁颖, 刘晓清, 等. 脑胶质瘤病 22 例临床观察和分析. *实用医学杂志*, 2012, 28(15): 2570-2572.
- [15] 杨志波, 张新定, 韩彦明, 等. 大脑胶质瘤病的分型探讨(附 13 例报告). *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40(2): 144-148.
- [16] Pérez-Bovet J, Rimbau Muñoz J, Martín Ferrer S. Uncal decompression in gliomatosis cerebri. *Neurochirurgie*, 2013, 59(2): 85-88.
- [17] Chen S, Tanaka S, Giannini C, et al. Gliomatosis cerebri: clinical characteristics, management, and outcomes. *J Neurooncol*, 2013, 112(2): 267-275.
- [18] Levin N, Gomori JM, Siegal T. Chemotherapy as initial treatment in gliomatosis cerebri: results with temozolomide. *Neurology*, 2004, 63(2): 354-356.
- [19] Balaña C, Capellades J, Teixidor P, et al. Clinical course of high-grade glioma patients with a “biopsy-only” surgical approach: a need for individualised treatment. *Clin Transl Oncol*, 2007, 9(12): 797-803.
- [20] Inoue T, Kumabe T, Kanamori M, et al. Prognostic factors for patients with gliomatosis cerebri: retrospective analysis of 17 consecutive cases. *Neurosurg Rev*, 2010, 34(2): 197-208.
- [21] Fang Chuan, Tan Yan-li, Wang Jia-liang, et al. Primary culture and drug sensitivity of human glioma cells. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2010, 37(12): 1380-1382.
- [22] Taillibert S, Chodkiewicz C, Laigle-Donadey F, et al. Gliomatosis cerebri: a review of 296 cases from the ANOCEF database and the literature. *J Neurooncol*, 2006, 76(2): 201-205.
- [23] Kim DG, Yang HJ, Park IA, et al. Gliomatosis cerebri: clinical features, treatment, and prognosis. *Acta Neurochir (Wien)*, 1998, 140(8): 755-762.
- [24] Wang JF, Jiang T, Qiu XG, et al. An initial exploration of surgery following radiotherapy for the treatment of gliomatosis cerebri. *Chin Med J*, 2012, 125(24): 4526-4527.
- [25] Popescu CC, Olivetto IA, Beckham WA, et al. Volumetric modulated arc therapy improves dosimetry and reduces treatment time compared to conventional intensity-modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of left-sided breast cancer and internal mammary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(1): 287-295.
- [26] Kong DS, Kim ST, Lee J, et al. Impact of adjuvant chemotherapy for gliomatosis cerebri. *BMC Cancer*, 2010, 13(10): 424.
- [27] Mattox AK, Lark AL, Adamson DC. Marked response of gliomatosis cerebri to temozolomide and whole brain radiotherapy. *Clin Neurol Neurosurg*, 2012, 114(4): 299-306.
- [28] Glas M, Rasch K, Wiewrodt D, et al. Procarbazine and CCNU as initial treatment in gliomatosis cerebri. *Oncology*, 2008, 75(3-4): 182-185.
- [29] Kyritsis AP, Levin VA. An algorithm for chemotherapy treatment of recurrent glioma patients after temozolomide failure in the general oncology setting. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(5): 971-983.
- [30] Seiz M, Kohlhof P, Brockmann MA, et al. First experiences with low-dose anti-angiogenic treatment in gliomatosis cerebri with signs of angiogenic activity. *Anticancer Res*, 2009, 29(8): 3261-3267.

- [31] Cunha LC, Del Bel E, Pardo L, et al. RNA interference with EAG1 enhances interferon gamma injury to glioma cells in vitro. *Anticancer Res*, 2013, 33(3): 865-870.
- [32] Roth P, Silgner M, Goodman SL, et al. Integrin control of the transforming growth factor- β pathway in glioblastoma. *Brain*, 2013, 136(2): 564-576.
- [33] Jin R, Nakada M, Teng L, et al. Combination therapy using Notch and Akt inhibitors is effective for suppressing invasion but not proliferation in glioma cells. *Neurosci Lett*, 2013, 534: 316-321.
- [34] Desestret V, Ciccarino P, Ducray F, et al. Prognostic stratification of gliomatosis cerebri by IDH1 R132H and INA expression. *J Neurooncol*, 2011, 105(2): 219-224.
- [35] Kwon MJ, Kim ST, Kwon MJ, et al. Mutated IDH1 Is a Favorable Prognostic Factor for Type 2 Gliomatosis Cerebri. *Brain Pathology*, 2012, 22(3): 307-317.
- [36] Erpolat OP, Gocun PU, Akmansu M, et al. Hypoxia-related molecules HIF-1 α , CA9, and osteopontin: predictors of survival in patients with high-grade glioma. *Strahlenther Onkol*, 2013, 189(2): 147-154.

胶质母细胞瘤标准治疗后的假性进展

吴若飞, 张鹏 综述 郝淑煜, 高之宪 审校
首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100050

摘要: 假性进展指颅脑恶性肿瘤放疗(或同步放化疗)结束后核磁共振提示原肿瘤部位影像增强或出现新病灶, 但临床症状无进展, 且无严重占位效应, 则视为疑似假性进展, 后续仍按原方案化疗, 再次行头颅 MRI 复查, 病灶长径总和无变化或变小则判定为假性进展。假性进展多见于颅内恶性肿瘤的治疗过程中, 如胶质母细胞瘤、间变胶质细胞瘤。本文就目前对于胶质母细胞瘤综合治疗后假性进展的研究背景、发生机制、诊断以及相关治疗做一综述。

关键词: 胶质母细胞瘤; 替莫唑胺; 早期进展; 假性进展

1 研究背景

胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)是神经系统最常见的恶性肿瘤(WHO 分级 IV 级), 占神经外胚叶来源肿瘤的 50%~55%, 占成人颅内肿瘤的 25%。目前, 推荐 GBM 标准治疗方案为同步放化疗+替莫唑胺(TMZ)辅助化疗, 即每天接受 2.0 Gy 外照射, 每周连续 5 次, 共 6 周, 总剂量为 60 Gy, 同时按 75 mg/m² 连续口服 TMZ 42 天, 随之按照 150~200 mg/m² 采用 5/28 方案(每 28 天为一疗程, 每疗程连续 5 天服药)辅助化疗。患者放疗结束后应复查头颅 MRI, 随后每 2 月复查头颅 MRI。患者接受放疗后, 早期在影像学上表现为原肿瘤内强化范围增大或出现新的强化区, 该现象可发生于肿瘤的早期进展(early progressive disease, ePD)和肿瘤的假性进展(pseudoprogression disease, PsPD)。放射性坏死(Radiation necrosis, RN)是

PsPD 的一种特殊表现形式^[1]。

根据 MacDonald 判定标准, ePD 指放疗(或同步放化疗)结束后 6 个月内、每 2 疗程化疗后头颅核磁共振成像(MRI)提示基线病灶长径总和增加大于 20% 或出现新病灶。其中基线病灶长径总和虽增加大于 20%, 但临床症状无进展, 且无严重占位效应, 则视为疑似 PsPD, 后续仍行原方案 2 疗程化疗, 再次行头颅 MRI 复查, 病灶长径总和和无变化或变小则判定为 PsPD。临床研究表明^[2,3] 目前 GBM 患者在治疗过程中 PsPD 的发生率为 13%~32%。GBM 患者治疗过程中出现 ePD 表明当前治疗无效, 应更改治疗方案, 而 PsPD 的出现则表明当前治疗效果良好, 应继续目前治疗方案。随着 TMZ 在 GBM 患者治疗中的应用, PsPD 的发生率有所增加^[4], 且临床随访发现^[2,5,6] 发生 PsPD 的患者会有更好的预后。因而 PsPD 的准确诊断是避免更改有

收稿日期: 2014-06-19; 修回日期: 2014-09-17

作者简介: 吴若飞(1988-), 男, 硕士, 住院医师, 研究方向: 脑胶质瘤的综合治疗。

通讯作者: 高之宪(1958-), 男, 主任医师, 副教授, 神经外科博士, 硕士研究生导师, 研究方向: 颅内肿瘤的临床治疗及脑的高级功能研究。