



电子、语音版

·综述·

## 前庭神经鞘瘤的研究进展

何文斌<sup>1</sup>, 陈兴健<sup>1</sup>, 李勇<sup>1</sup>, 沈云娟<sup>2</sup>, 杨宝慧<sup>2</sup>

1. 兰州大学第二医院耳鼻咽喉科, 甘肃 兰州 730030

2. 兰州大学第二医院神经外科, 甘肃 兰州 730030

**摘要:**前庭神经鞘瘤是一种临床上较为常见的疾病,随着听力学筛查方案和神经影像学的发展,其检出率有了很大提高,不少肿瘤在较小时即发现,有些甚至在无症状体检时发现。治疗方法已经发展到在切除肿瘤的同时应保留面神经功能并尽可能保留患侧有效听力。肿瘤直径>3 cm 应首选显微手术治疗,对于较小肿瘤者,尽管治疗选择可包括观察性影像学随访、放射治疗和显微手术治疗等,但主流观点认为尽早手术仍为首选。此外,随着对疾病发病机制的不断研究,未来生物靶向治疗可能是一种新兴的治疗选择。  
[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(5): 74-79]

**关键词:**前庭神经鞘瘤;病理学;症状学;诊断与治疗

中图分类号:R764.4

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.05.014

### Research advances in vestibular schwannoma

HE Wenbin<sup>1</sup>, CHEN Xingjian<sup>1</sup>, LI Yong<sup>1</sup>, SHEN Yunjuan<sup>2</sup>, YANG Baohui<sup>2</sup>

1. Department of Otolaryngology, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China

2. Department of Neurosurgery, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China

Corresponding author: CHEN Xingjian, Email: 296166813@qq.com

**Abstract:** Vestibular schwannoma (VS) is a relatively common disease in clinical practice, and with the development of audiology screening regimens and neuroimaging, the detection rate of VS has been greatly improved. Many tumors are found in the early stage, and some are even found in physical examination when there are no symptoms. The development of treatment methods has achieved tumor resection while preserving facial nerve function and effective hearing of the affected side as much as possible. Microsurgery is the preferred treatment method for tumors with a diameter of >3 cm, and as for small and medium-sized tumors, although treatment options include observational imaging follow-up, radiotherapy, and microsurgery, surgery should be performed as early as possible. In addition, with in-depth research on the pathogenesis of the disease, biological targeted therapy may be an emerging treatment option in the future.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(5): 74-79]

**Keywords:** vestibular schwannoma; pathology; symptomatology; diagnosis and treatment

前庭神经鞘瘤(vestibular schwannoma, VS)系原发于第Ⅷ对颅神经前庭蜗神经前庭支鞘膜施万细胞的良性肿瘤,“前庭神经鞘瘤”这一名称比一直习用的“听神经瘤”更能反映肿瘤的特性。该类肿瘤多数原发于内听道内,约占所有颅内肿瘤的8%,是脑桥小脑角(cerebellopontine angle, CPA)区最常见的肿瘤<sup>[1]</sup>。该病多见于20~60岁的

成人,女性多发,男女比例约2:3,多单侧发病,少数双侧发病者多见于神经纤维瘤病<sup>[2]</sup>。近年来随着神经影像学的发展和新的诊疗技术及理念的出现,改变了该病的诊断和治疗前景,治疗上已经发展到在切除肿瘤的同时应保留面神经功能并尽可能保留患侧有效听力,从而大大改善了患者的生活质量。本文就VS的最新研究进展进

收稿日期:2022-06-09;修回日期:2023-10-08

作者简介:何文斌,硕士毕业于神经外科学,现从事于耳鼻咽喉常见疾病及鼻颅底疾病的诊治工作。

通信作者:陈兴健,副主任医师,从事于鼻科疾病的基础与临床研究,Email: 296166813@qq.com。

行综述。

## 1 流行病学

从20世纪初至70年代,VS的发病率一直保持稳定,约1/100 000(人·年),随后开始逐渐增加,可能是因为神经影像学尤其是磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的发展以及听力学筛查方法的广泛应用,使得该病的检出率不断提高<sup>[3-6]</sup>。有研究<sup>[5]</sup>发现该病的平均诊断年龄从60岁提前到49岁,肿瘤平均大小从2.8 cm降低到0.7 cm,且诊断时听力损失严重程度降低。Reznitsky等<sup>[5]</sup>统计发现,在影像技术普及地区,高达1/4的新发病例是在检查其他疾病时偶然发现的,因此,该疾病应结合临床症状及相关神经影像学等资料综合诊断。

## 2 病理学与病因学特征

大多数VS来自前庭下神经,极少数来自前庭上神经或蜗神经<sup>[7]</sup>。Antoni于1920年在组织学上将肿瘤分为两种类型<sup>[8]</sup>:Antoni A型肿瘤含有丰富的梭形细胞,排列紧密,核扭曲,细胞质边界模糊,排列成短的、组成良好的束状,可见特征性Verocay小体;Antoni B型肿瘤细胞排列松散,内含泡沫巨噬细胞,周围有坏死、囊变和出血,部分肿瘤细胞可见核变性。也有文献<sup>[9]</sup>提到少数肿瘤包含上述两种类型细胞的混合型。

有研究<sup>[10]</sup>发现,22号染色体上的肿瘤抑制基因神经纤维瘤病Ⅱ型(neurofibromatosis type Ⅱ, NF2)突变在散发性和NF2相关VS的发展中起着至关重要的作用,NF2蛋白产物Merlin的失活导致多种细胞内信号通路异常,如rac1、RAS、PAK1、mTORC1和EGFR-RAS-ERK等。也有学者<sup>[11]</sup>发现,其他如LZTR1、SMARCB1和COQ6等肿瘤抑制基因失活也与VS的发展有关。这些发现为研发肿瘤的生物靶向治疗提供了一定的依据。

目前,对VS发病危险因素的研究主要集中在辐射暴露上。有研究<sup>[12]</sup>认为环境暴露,如长期使用手机等具有电离辐射的电子设备或长期暴露在噪声环境中,可能会增加肿瘤发生的风险,但未能得到证实,有待进一步研究。也有研究<sup>[13]</sup>认为儿童在CPA区接受高剂量电离辐射(平均剂量4.6±1.9GY)与潜伏期20~55年后VS的发病率增加有关。

多项研究未能明确手机暴露和VS之间的联系,而一项Meta分析<sup>[14]</sup>发现,使用手机十年后VS发生的风险明显增加。然而,由于多数研究依赖于患者对手机使用情况的回忆,存在回忆偏差。此外,大多数病例依靠MRI来诊断,没有对肿瘤组织病理学进行分析,这就存在诊断不准确的可能性。其他曾报道的潜在风险因素包括吸烟、职业暴露、过敏性鼻炎、噪音暴露、哮喘和湿疹等<sup>[15]</sup>。

## 3 症状学

VS最常见的早期症状包括:超过90%的患者出现患侧感音神经性听力减退,高达61%的患者出现眩晕或不

平衡感,55%的患者出现一侧渐进性耳鸣<sup>[16]</sup>。听力减退最初通常比较轻微,随着时间的推移,多数人在噪声环境下其声音定位和言语理解力越来越困难,也有个别病例因肿瘤压迫迷路动脉致内耳血供突然阻断出现突发性耳聋。耳鸣的性质和严重程度各不相同,其被认为是由耳蜗传入障碍和皮质适应不良引起的一种类似于去传入神经疼痛的机制<sup>[17]</sup>,故即使在严重听力损失或手术切断耳蜗神经的情况下,耳鸣也可能持续存在。

随着肿瘤生长扩大压迫颅神经、脑干和小脑等结构而出现三叉神经分布区感觉减退、继发性三叉神经痛、小脑运动障碍及共济失调,或缓慢进展性脑积水等出现颅内压增高症状。但由于相应颅脑结构功能的代偿,即使是较大的肿瘤也较少导致临床上明显的面神经、三叉神经运动或后组颅神经功能障碍。

## 4 检查及诊断

VS早期往往因出现渐进性感音神经性听力损失、耳鸣和眩晕等症状而就诊于耳科,这比三叉神经和面神经受累、头痛、脑积水等神经系统症状更为常见<sup>[18]</sup>,因此,常规的耳内镜、听力学检查必不可少,必要时可行听性脑干诱发电位。在耳科就诊的VS患者中,多达20%的患者出现CPA受累的症状<sup>[18]</sup>,因此头颅MRI应作为必备的检查,其不同序列对于发现直径小至2 mm的VS及鉴别CPA其他肿瘤如脑膜瘤、表皮样囊肿、胆脂瘤或面神经鞘瘤等具有较高的敏感性和特异性<sup>[19]</sup>。

患有孤立的单侧VS,如果没有NF2的迹象,且无家族史,通常不需行基因检测<sup>[20]</sup>。超过90%的NF2患者会出现双侧VS,但也可能出现其他颅神经鞘瘤或脊膜瘤、脊髓室管膜瘤、周围神经鞘瘤和眼科疾病等<sup>[21]</sup>。

## 5 治疗

在过去的一个世纪中,VS的治疗有了很大的进步,已有方法包括观察性影像学随访、显微手术治疗、放射治疗,最新的研究提出旨在阻止肿瘤生长的生物靶向治疗,但仍处于研究阶段。每种治疗方法都有其优势和局限性。

### 5.1 观察性影像学随访

由于VS生长缓慢,观察随访可作为一种选择。部分学者认为,CPA最大直径<1.5 cm的肿瘤可考虑观察性影像学随访。有文献<sup>[22]</sup>表明VS的平均生长速度为1~2 mm/年,另有研究<sup>[23]</sup>发现,与散发性肿瘤(1.1 mm/年)相比,NF2相关VS的平均生长速度(1.7 mm/年)相对较高。目前还没有公认的界限规定何时从观察随访过渡到干预治疗。

虽然VS症状进展与肿瘤生长之间有时没有相关性,但由于VS的发生发展会相继累及重要颅脑结构和颅神经,且肿瘤较大者累及范围更大,当发展致颅内压增高出现脑疝时可危及生命;肿瘤体积较小的患者尽早外科手术干预治疗,其术后神经功能特别是术后面听神经、三叉

神经功能的保护要明显好于体积较大患者,因此,尽早发现及时行外科手术干预治疗仍被很多学者推荐。

## 5.2 显微手术治疗

近年来随着神经影像学的发展和新的诊疗技术及理念的出现,显微手术比传统开颅手术具有明显优势,显微手术因具有安全性高、术后并发症相对较少、微创等特点,各种大小肿瘤均可行显微手术切除,是目前治疗VS的首选方法。VS的手术入路包括经迷路入路、乙状窦后入路、中颅窝入路等,每种入路各有其优缺点,乙状窦后入路是目前最为采用的入路。无论采用何种入路,主要目标都是在保留神经功能的情况下最大限度地切除肿瘤。术中神经电生理监测技术常被用来辅助切除肿瘤,当试图保留听力时,耳蜗神经监测也常使用。对于累及其他神经的较大肿瘤,尚需对其他颅神经监测。术者的手术经验和技术水平对手术结果具有重要影响。术后应定期复查MRI,其时间间隔应基于手术切除的程度和术后早期的恢复情况,肿瘤全切除后的复发率约为0%~2%。

初次手术风险与肿瘤大小存在相关性,最常见的为术后听力及面神经功能的缺陷。对于高水平术者,40%~70%的小肿瘤(直径<1.5 cm)可能保留可用听力,只有不到10%的患者出现永久性面瘫;对于>2.5 cm的肿瘤,手术后保留可用听力的概率不到5%;大肿瘤全切除后永久性部分或完全面瘫的风险接近50%<sup>[1]</sup>,因此,为了减少术后并发症,应在神经电生理的监测下辅助外科医生行肿瘤切除。而其他神经系统并发症如小脑功能障碍较少见,癫痫则罕见,术后脑脊液漏的发生率不到2%,无菌性脑膜炎的发生率为2%~4%,培养阳性细菌性脑膜炎的发生率为1%<sup>[1]</sup>。

经迷路入路:是通过耳后切口,切除耳道和乙状窦之间的颞骨,切除半规管以快速显露内听道、面神经和CPA肿瘤。此入路减少了对小脑的牵拉,充分显露到内听道的最外侧,并及早地识别远端面神经,常为耳科医生或神经耳科医生采用。颅内肿瘤巨大、与脑干粘连紧密者使用该入路视线有时受限、易于出现颅内出血等并发症。因为涉及通过内耳钻孔,所以不可避免地要牺牲听力,因此,此入路的选择限制在那些术前听力很低或没有听力的VS患者。

乙状窦后入路:是一种多用途的入路,适用于大多数CPA肿瘤,它提供了广泛的CPA视野和保留听力的可能性。从乙状窦后方和横窦下方取切口进入颅内,释放脑脊液后牵拉小脑进入CPA暴露内听道后方,磨钻磨开内听道后壁可暴露更大的手术视野以便术者操作。各种大小的肿瘤都可以通过乙状窦后入路切除,而且能较好地保留听力<sup>[18]</sup>。

中颅窝入路:通常仅用于局限于内听道的小肿瘤或

那些向CPA内侧延伸<1 cm的肿瘤,此时听力保护是主要目标。该入路从颞骨根部正上方颞部切口开颅,移除覆盖内听道的颞骨,以提供探查及切除肿瘤通道。此入路的优点是可以探查整个内听道,并有相对较高的听力保留率。潜在的缺点是需要牵拉颞叶,可能导致面神经损伤和癫痫发作的风险增高<sup>[24]</sup>。

有研究<sup>[24]</sup>认为,对于>1.5 cm的肿瘤,采用乙状窦后入路和经迷路入路的面神经损伤率较小,术前肿瘤的大小是术后面神经功能障碍的重要影响因素;乙状窦后入路术后头痛更常见<sup>[18]</sup>。关于脑脊液漏发生率则各家报道存在差异,Magnus等<sup>[25]</sup>的结果显示乙状窦后入路和经迷路入路之间没有差异,而Sughrue等<sup>[26]</sup>认为经迷路入路脑脊液漏的风险更大。手术入路的选择需要考虑肿瘤的大小、肿瘤与毗邻解剖结构关系、面听神经功能保留、内听道内肿瘤、手术医生对手术入路的熟悉程度、患者年龄及一般健康状况等方面<sup>[27]</sup>。

## 5.3 放射治疗

VS放射治疗不可能完全治愈肿瘤,其主要目的是阻止肿瘤生长,因此,并不适用于具有占位效应的肿瘤,CPA肿瘤最大直径<3.0 cm常被认为是放射治疗的候选对象。目前用于立体定向放射治疗的设备主要有Leksell伽玛刀、直线加速器和Cyberknife等,其中伽玛刀运用最广泛<sup>[27]</sup>,由192个钴-60源组成,同心排列以提供椭圆形等中心辐射,治疗通常采用立体定向头架和影像学图像融合在三维空间立体定位肿瘤。

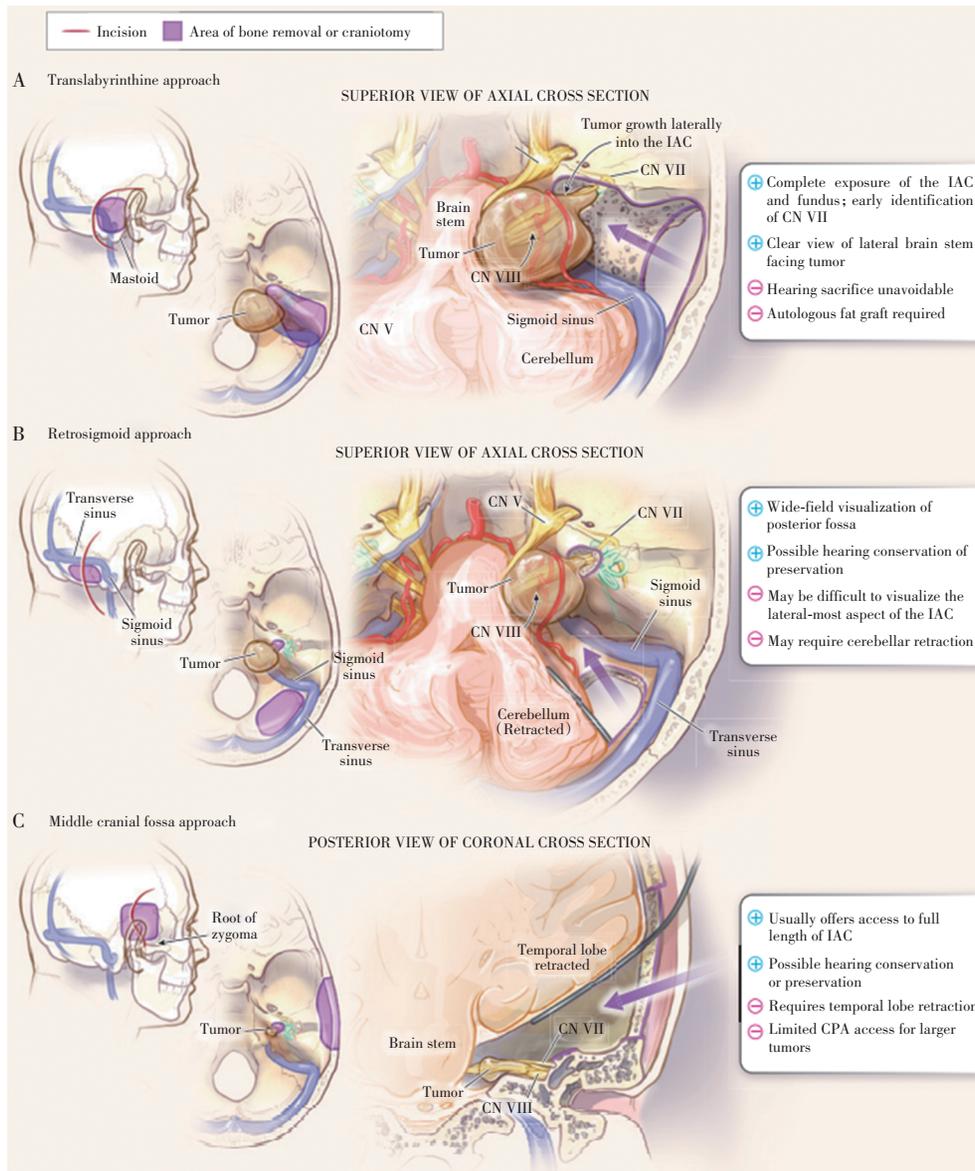
放射治疗后的前3年内应每年行听力评估和MRI检查,以后每年检查1次,直到10年后每5年检查1次。当代放射外科治疗后超过90%的VS在随访10年后肿瘤得到控制<sup>[28]</sup>,随着时间的推移,肿瘤可能会轻微缩小,但不会完全消失,如果治疗失败后通常推荐行补救性显微手术治疗<sup>[29]</sup>,但经放射治疗后肿瘤与周围神经组织粘连紧密,手术难度和术后神经功能障碍的风险明显增大。

放射治疗导致永久性面神经功能损伤的风险为1%,甚或更低,出现三叉神经病损的风险不到5%,继发癌变的风险约0.02%<sup>[30]</sup>。放射治疗对听力损失的影响仍然存在争议,由于辐射暴露导致的神经损伤,听力可能没有想象的那么好,但许多研究<sup>[31]</sup>指出,在3~5年的随访期内,听力保留率可达50%~70%,这些研究还认为肿瘤Koos分级<sup>[2]</sup>是听力损失的预测因素。

## 5.4 生物靶向治疗

随着对VS分子病理学认识的提高,生物靶向治疗开始崭露头角。目前提出贝伐单抗、依维莫司和拉帕替尼是治疗VS的潜在选择。

贝伐单抗是一种单克隆抗体,能抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)。VEGF是血管生成的关键调控因子,有助于肿瘤生长。Plotkin



A: 经迷路入路; B: 乙状窦后入路; C: 中颅窝入路; IAC: 内听道。

图1 VS显微手术入路示意图<sup>[1]</sup>

等<sup>[32]</sup>对贝伐单抗在NF2相关VS中的应用进行了早期研究,尽管发现超过50%的患者肿瘤生长受到抑制,并且听力得到了改善,但他们是基于有限的样本量。一项关于贝伐单抗安全性和有效性的系统综述<sup>[33]</sup>指出,41%接受治疗的患者出现肿瘤消退,20%出现听力改善,69%没有进一步听力恶化,同样,这些研究都是基于NF2相关VS,很难知道这些结果是否适用于大多数散发性VS患者。此外,有报道<sup>[33-34]</sup>指出贝伐单抗具有剂量依赖性的各种副作用,包括高血压、蛋白尿和感染等。因此,尚需更多的研究来支持贝伐单抗的有效性和安全性。

依维莫司是一种mTOR复合物1(mTOR complex 1, mTORC1)抑制剂。mTORC1活化与肿瘤生长有关,依维莫司抑制mTORC1可能减少听神经瘤生长。理论上,这

似乎是一种有前途的治疗方法,但其临床应用的证据有限。Karajannis等<sup>[35]</sup>发现依维莫司对肿瘤生长或听力改善无反应,而Goutagny等<sup>[36]</sup>发现在10名NF2相关VS中使用依维莫司期间肿瘤生长减少了66.5%,停止治疗后生长恢复。

拉帕替尼是一种表皮生长因子受体/酪氨酸激酶受体2(epidermal growth factor receptor, EGFR/ErbB2)抑制剂,可以抑制肿瘤生长。一项涉及21名NF2相关VS的II期临床试验<sup>[37]</sup>发现,23.5%的受试者肿瘤体积减小 $\geq 15\%$ ,30.8%的受试者听力得到改善,然而,由于缺乏对照,有待进一步的研究。与贝伐单抗不良反应相比,拉帕替尼的毒性水平相对较低。

阿司匹林可能通过其抗环加氧酶2(cyclooxygenase-

2, COX-2)延缓肿瘤生长。一项涉及347名患者的研究<sup>[38]</sup>发现阿司匹林的使用和肿瘤生长呈负相关,可以考虑将阿司匹林用于接受观察随访的患者。也有研究<sup>[39]</sup>发现尽管COX-2表达随着肿瘤增殖而增加,但阿司匹林的使用并未改变COX-2表达,这可能是因为大多数组织标本来自临床稳定的肿瘤,这些肿瘤可能不依赖阿司匹林的存在而生长。关于使用阿司匹林的相互矛盾的研究结果缺乏大规模试验结果。

## 6 VS患者的前庭听觉及面神经功能预后

对于大多数VS患者,患侧听力逐渐损失,导致声音定位受损及言语理解障碍。如果追求听觉康复可通过手术如人工耳蜗植入等或非手术如助听器等获得听觉改善。散发性VS患者人工耳蜗植入、听觉脑干植入等以恢复听力目前正在研究中。初步数据<sup>[1-2,40]</sup>显示,在优选的人工耳蜗植入患者中,50%~85%的言语理解提高,前提是耳蜗神经未被显微手术或放射治疗严重损伤。对于耳蜗神经功能完全丧失的患者可考虑听觉脑干植入,通过直接电刺激耳蜗核,从而使患者获得声音感知。

部分患者出现眩晕和平衡功能障碍,严重者存在跌倒的风险,但很少与疾病本身的进展或肿瘤治疗有关,而通常与多种其他因素相关,例如周围神经病变、与年龄相关的对侧前庭功能丧失、视力丧失和前庭偏头痛等。因此,伴有眩晕或平衡功能障碍的患者应该接受全面的评估,以准确地识别任何共存的障碍,并评估和减轻跌倒的风险。哺乳动物的外周前庭系统再生能力有限,平衡疗法是治疗与慢性前庭功能减退相关症状的主要方法。

与后颅窝肿瘤占位效应相关的症状可随着肿瘤切除而改善,而像感音神经性听力损失和前庭功能减退等症状不能通过肿瘤切除而逆转<sup>[41]</sup>。永久性面神经功能障碍可见于部分患者,弛缓性瘫痪和眼干是其主要表现。虽然许多面神经损伤可以选择性处理,但眼睑闭合不全必须积极处理,以减少暴露性角膜病变发生。显微手术后面神经恢复的速度和程度各不相同,通常在损伤后6个月内改善最大,但持续恢复最长可达18个月。对于6个月没有改善的严重面神经损伤患者,应该考虑转至专业的康复机构治疗。

## 7 总结

VS是一种临床上较为常见的疾病,随着听力学筛查方案和神经影像学的发展,其诊出率有了很大的发展,常在肿瘤较小的时候发现,有些甚至在无症状体检时发现。治疗方法已经发展到优先考虑面听神经功能保留,而不仅仅是肿瘤切除。肿瘤直径>3 cm应首选显微手术治疗,对于肿瘤较小的VS患者,虽然有多种治疗选择如观察性影像学随访、放射治疗和显微手术治疗等,及时行外科干预治疗仍更为采用。此外,随着对疾病发病机制的不断研究,未来生物靶向治疗可能一种新兴的治疗

选择。

## 参 考 文 献

- [1] CARLSON ML, LINK MJ. Vestibular schwannomas[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(14): 1335-1348.
- [2] GUPTA VK, THAKKER A, GUPTA KK. Vestibular schwannoma: what we know and where we are heading[J]. *Head Neck Pathol*, 2020, 14(4): 1058-1066.
- [3] MARINELLI JP, GROSSARDT BR, LOHSE CM, et al. Prevalence of sporadic vestibular schwannoma: reconciling temporal bone, radiologic, and population-based studies[J]. *Otol Neurotol*, 2019, 40(3): 384-390.
- [4] MARINELLI JP, LOHSE CM, CARLSON ML. Incidence of vestibular schwannoma over the past half-century: a population-based study of Olmsted County, Minnesota[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 159(4): 717-723.
- [5] REZNITSKY M, PETERSEN MMBS, WEST N, et al. Epidemiology of vestibular schwannomas - prospective 40-year data from an unselected national cohort[J]. *Clin Epidemiol*, 2019, 11: 981-986.
- [6] MARINELLI JP, LOHSE CM, GROSSARDT BR, et al. Rising incidence of sporadic vestibular schwannoma: true biological shift versus simply greater detection[J]. *Otol Neurotol*, 2020, 41(6): 813-847.
- [7] KHRAIS T, ROMANO G, SANNA M. Nerve origin of vestibular schwannoma: a prospective study[J]. *J Laryngol Otol*, 2008, 122(2): 128-131.
- [8] PEĆINA-SLAUS N, ZELJKO M, PEĆINA HI, et al. Frequency of loss of heterozygosity of the NF2 gene in schwannomas from Croatian patients[J]. *Croat Med J*, 2012, 53(4): 321-327.
- [9] 方芳, 胡少平. 听神经瘤MRI表现与病理对照分析[J]. *CT理论与应用研究*, 2019, 28(6): 731-738.
- [10] WARREN C, JAMES LA, RAMSDEN RT, et al. Identification of recurrent regions of chromosome loss and gain in vestibular schwannomas using comparative genomic hybridisation[J]. *J Med Genet*, 2003, 40(11): 802-806.
- [11] BRODHUN M, STAHN V, HARDER A. [Pathogenesis and molecular pathology of vestibular schwannoma][J]. *HNO*, 2017, 65(5): 362-372.
- [12] CARLSON ML, HABERMANN EB, WAGIE AE, et al. The changing landscape of vestibular schwannoma management in the United States--a shift toward conservatism[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 153(3): 440-446.
- [13] SCHNEIDER AB, RON E, LUBIN J, et al. Acoustic neuromas following childhood radiation treatment for benign conditions of the head and neck[J]. *Neuro Oncol*, 2008, 10(1): 73-78.
- [14] HARDELL L, CARLBERG M, HANSSON MILD K. Epidemiological evidence for an association between use of wireless phones and tumor diseases[J]. *Pathophysiology*, 2009, 16(2-3): 113-122.
- [15] BERKOWITZ O, IYER AK, KANO H, et al. Epidemiology and

- environmental risk factors associated with vestibular schwannoma[J]. *World Neurosurg*, 2015, 84(6): 1674-1680.
- [16] SWEENEY AD, CARLSON ML, SHEPARD NT, et al. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines on otologic and audiology screening for patients with vestibular schwannomas[J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(2): E29-E31.
- [17] TUNKEL DE, BAUER CA, SUN GH, et al. Clinical practice guideline: tinnitus[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 151(2 Suppl): S1-S40.
- [18] HALLIDAY J, RUTHERFORD SA, MCCABE MG, et al. An update on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma [J]. *Expert Rev Neurother*, 2018, 18(1): 29-39.
- [19] FORTNUM H, O'NEILL C, TAYLOR R, et al. The role of magnetic resonance imaging in the identification of suspected acoustic neuroma: a systematic review of clinical and cost effectiveness and natural history[J]. *Health Technol Assess*, 2009, 13(18): iii-iv, ix-xi, 1-154.
- [20] MOHYUDDIN A, NEARY WJ, WALLACE A, et al. Molecular genetic analysis of the NF2 gene in young patients with unilateral vestibular schwannomas[J]. *J Med Genet*, 2002, 39(5): 315-322.
- [21] SMITH MJ, BOWERS NL, BULMAN M, et al. Revisiting neurofibromatosis type 2 diagnostic criteria to exclude LZTR1-related schwannomatosis[J]. *Neurology*, 2017, 88(1): 87-92.
- [22] NIKOLOPOULOS TP, FORTNUM H, O'DONOGHUE G, et al. Acoustic neuroma growth: a systematic review of the evidence [J]. *Otol Neurotol*, 2010, 31(3): 478-485.
- [23] SURYANARAYANAN R, RAMSDEN RT, SAEED SR, et al. Vestibular schwannoma: role of conservative management[J]. *J Laryngol Otol*, 2010, 124(3): 251-257.
- [24] ANSARI SF, TERRY C, COHEN-GADOL AA. Surgery for vestibular schwannomas: a systematic review of complications by approach[J]. *Neurosurg Focus*, 2012, 33(3): E14.
- [25] MANGUS BD, RIVAS A, YOO MJ, et al. Management of cerebrospinal fluid leaks after vestibular schwannoma surgery [J]. *Otol Neurotol*, 2011, 32(9): 1525-1529.
- [26] SUGHRUE ME, YANG I, ARANDA D, et al. Beyond audiofacial morbidity after vestibular schwannoma surgery[J]. *J Neurosurg*, 2011, 114(2): 367-374.
- [27] 袁贤瑞. 听神经瘤的治疗抉择——实现肿瘤切除与神经功能保护的完美统一[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2016, 22(6): 425-429, 433.
- [28] JOHNSON S, KANO H, FARAMAND A, et al. Long term results of primary radiosurgery for vestibular schwannomas[J]. *J Neurooncol*, 2019, 145(2): 247-255.
- [29] CARLSON ML, LINK MJ, DRISCOLL CLW, et al. Working toward consensus on sporadic vestibular schwannoma care: a modified Delphi study[J]. *Otol Neurotol*, 2020, 41(10): e1360-e1371.
- [30] SEFERIS C, TORRENS M, PARASKEVOPOULOU C, et al. Malignant transformation in vestibular schwannoma: report of a single case, literature search, and debate[J]. *J Neurosurg*, 2014, 121 Suppl: 160-166.
- [31] CARLSON ML, VIVAS EX, MCCRACKEN DJ, et al. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines on hearing preservation outcomes in patients with sporadic vestibular schwannomas[J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(2): E35-E39.
- [32] PLOTKIN SR, MERKER VL, HALPIN C, et al. Bevacizumab for progressive vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2: a retrospective review of 31 patients[J]. *Otol Neurotol*, 2012, 33(6): 1046-1052.
- [33] LU VM, RAVINDRAN K, GRAFFEO CS, et al. Efficacy and safety of bevacizumab for vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes[J]. *J Neurooncol*, 2019, 144(2): 239-248.
- [34] MORRIS KA, GOLDING JF, BLESING C, et al. Toxicity profile of bevacizumab in the UK neurofibromatosis type 2 cohort[J]. *J Neurooncol*, 2017, 131(1): 117-124.
- [35] KARAJANNIS MA, LEGAULT G, HAGIWARA M, et al. Phase II study of everolimus in children and adults with neurofibromatosis type 2 and progressive vestibular schwannomas[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(2): 292-297.
- [36] GOUTAGNY S, RAYMOND E, ESPOSITO-FARESE M, et al. Phase II study of mTORC1 inhibition by everolimus in neurofibromatosis type 2 patients with growing vestibular schwannomas[J]. *J Neurooncol*, 2015, 122(2): 313-320.
- [37] VAN GOMPEL JJ, AGAZZI S, CARLSON ML, et al. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines on emerging therapies for the treatment of patients with vestibular schwannomas[J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(2): E52-E54.
- [38] KANDATHIL CK, CUNNANE ME, MCKENNA MJ, et al. Correlation between aspirin intake and reduced growth of human vestibular schwannoma: volumetric analysis[J]. *Otol Neurotol*, 2016, 37(9): 1428-1434.
- [39] BEHLING F, RIES V, SKARDELLY M, et al. COX2 expression is associated with proliferation and tumor extension in vestibular schwannoma but is not influenced by acetylsalicylic acid intake [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2019, 7(1): 105.
- [40] PATEL NS, HUANG AE, DOWLING EM, et al. The influence of vestibular schwannoma tumor volume and growth on hearing loss[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 162(4): 530-537.
- [41] NEFF BA, CARLSON ML, O'BYRNE MM, et al. Trigeminal neuralgia and neuropathy in large sporadic vestibular schwannomas[J]. *J Neurosurg*, 2017, 127(5): 992-999.

责任编辑:王荣兵