

儿童脑肿瘤治疗历史、现状及展望

梅芬¹ 邱若薇² 麦益颖³ 陈舒娴³ 刘思洁³ 闵旭东³ 尹铸豪³ 包赞³ 漆松涛³

【摘要】 儿童脑肿瘤的治疗是小儿神经外科的重要分支。由于儿童的生长发育具有不同于成人的独特生理特点,故儿童脑肿瘤的治疗绝不仅仅是成人脑肿瘤治疗的“缩影”。本文回顾国内外儿童脑肿瘤治疗的里程碑事件、探讨目前临床诊疗关键技术、展望未来,提出儿童脑肿瘤的治疗不仅要汲取既往国内外的优秀经验,更需要研发具有当代及未来特色的治疗方法,发展多学科诊疗模式和注重人才梯队培养。

【关键词】 脑肿瘤; 儿童; 精准医学; 综述

History, status and prospect of pediatric brain tumors

MEI Fen¹, QIU Ruo-wei², MAI Yi-ying³, CHEN Shu-xian³, LIU Si-jie³, MIN Xu-dong³, YIN Zhu-hao³, BAO Yun¹, QI Song-tao¹

¹Department of Neurosurgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China

²Grade 2016, ³Grade 2017, the First Clinical Medicine College of Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China

Corresponding authors: QI Song-tao (Email: qisongtaosjwk@163.com);

BAO Yun (Email: baoyun519@126.com)

【Abstract】 The treatment of pediatric brain tumors is an important branch of pediatric neurosurgery. Children's brain tumors are treated differently from adults because of the unique structure of their physical development. This paper reviews the milestones in the treatment of children's brain tumors at home and abroad and discusses the key technologies for the diagnosis and treatment of children's brain tumors, so as to look into the future.

【Key words】 Brain neoplasms; Child; Precision medicine; Review

Conflicts of interest: none declared

儿童脑肿瘤在临床上较为常见,发病率约为12/100万,虽然其发病率不足成人的1/3,但却是儿童肿瘤死亡的首位原因,死亡率为0.7/100万^[1]。目前对脑肿瘤的治疗,无论从临床实践还是基础研究,已在世界范围内取得了巨大的进展^[2]。儿童生长发育有其独特的生理特点,故针对儿童脑肿瘤的治疗绝非单纯是成人脑肿瘤治疗的“缩影”^[3],儿童脑肿瘤主要包括髓母细胞瘤(16%)、生殖细胞肿瘤(10%)、颅咽管瘤(20%)和原始神经外胚层肿瘤

(PNET, 30%)^[4-6],虽然目前的基本治疗原则是以手术切除为主、术后放化疗为辅,但仍需根据肿瘤的恶性程度和占位效应采取个体化治疗。鉴于此,笔者拟对儿童脑肿瘤治疗的历史,立足现状,展望今后发展趋势,以为儿童脑肿瘤的临床研究提供理论基础。

一、儿童脑肿瘤外科治疗历史

儿童脑肿瘤的外科治疗史可追溯到1879年,当时苏格兰一位名叫William Macewen的外科医生成功地为1例14岁的女性患儿实施了脑膜瘤切除术,术后8年该例患儿死亡,但尸体解剖并未发现肿瘤,由此医学界方才认识到脑肿瘤可通过外科手术治愈。但此后针对儿童脑肿瘤的外科治疗临床进程十分缓慢,直至20世纪20年代,儿童脑肿瘤的外科治疗才正式进入到神经外科发展行列,迄今约有近

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.04.003

作者单位:510515 广州,南方医科大学南方医院神经外科(梅芬,包赞,漆松涛);510515 广州,南方医科大学第一临床学院2016级(邱若薇),2017级(麦益颖、陈舒娴、刘思洁、闵旭东、尹铸豪)

通讯作者:漆松涛,Email:qisongtaosjwk@163.com;

包赞,Email:baoyun519@126.com

百余年的历史。1929 年,“小儿神经外科之父” Franc Ingraham 教授在美国波士顿儿童医院开设神经外科专科并创建首个小儿神经外科手术基地,这也是全球首个真正意义上的儿童脑肿瘤外科治疗中心。然而,对于小儿神经外科发展真正具有“里程碑”意义的转折点则始于 1954 年,即 Donald Matson 教授主编的首部小儿神经外科专著 *Neurosurgery of Infancy and Childhood*^[7] 的出版,标志着通过外科手术治疗儿童脑肿瘤的教育与培训体系初步建立,同时亦极大地推动了儿童神经外科临床研究的迅猛发展。至 20 世纪 60 年代,包括美国费城、匹兹堡在内的 10 余座城市都相继建立了小儿神经外科,并在髓母细胞瘤、松果体区肿瘤等外科临床与基础研究方面取得了令人瞩目的成就。在各国小儿神经外科临床医疗技术逐渐成熟的情况下,为了加强各国之间的学习与交流,1967 年欧洲率先在奥地利维也纳成立了欧洲小儿神经外科学会(ESPN),并召开了首届欧洲小儿神经外科大会,该学会是最早致力于发展儿童脑肿瘤外科临床与基础研究的国际性学会;在欧洲小儿神经外科学会之后,1972 年美国在伊利诺伊州芝加哥成立了国际小儿神经外科学会(ISPN),1978 年美国成立了小儿神经外科医师学会(ASPN),并于同年创办了神经外科儿科专刊 *J Neurosurgery: Pediatrics*。上述这些致力于小儿神经外科尤其是脑肿瘤研究的专业学会,为推动儿童脑肿瘤的外科研究做出了巨大贡献。而 1996 年成立的美国小儿神经外科委员会(ABPNS)则是首个对小儿神经外科医师进行培训和资格认证的专业学会。

综上所述,自 1954 年伊始经过近 20 余年的探索与完善,至 20 世纪 70 年代末,小儿神经外科业已逐渐发展成为神经外科不可或缺的亚专科之一;与此同时,随着外科手术技术的不断进步,也使得儿童脑肿瘤患儿的生存率逐步提高,尤其是髓母细胞瘤患儿的生存率已从 1959 年的 29%^[8] 升至 2009 年的 73%^[9]。

我国儿童脑肿瘤的临床研究起步与西方国家基本同步,但是临床研究发展速度略滞后于西方国家^[10]。1962 年 6 月,首都医科大学宣武医院赵以成教授成立了国内首家神经外科小儿神经外科学组,由白广明教授负责,研究方向侧重于儿童脑肿瘤外科手术治疗,但此后的 30 年,相关临床研究始终停滞不前。直至 1992 年,首都医科大学附属北京天坛

医院神经外科小儿神经外科学组成立,对该院所治疗的 2000 例儿童脑肿瘤患者的临床资料经归纳、总结,出版了我国首部关于儿童脑肿瘤外科治疗的专著——《儿童颅内肿瘤》。2002 年,首届全国小儿神经外科学术研讨会在广州召开,自此我国小儿神经外科方步入临床与基础研究的快车道。2005 年,国内首个小儿神经外科学术组织即中国医师协会神经外科医师分会小儿神经外科专业委员会正式成立,张玉琪教授任主任委员;2013 年,中华医学会神经外科学分会小儿神经外科学组成立,漆松涛教授任学组组长,同时在上海召开中华医学会第一届全国小儿神经外科大会。在各个专业委员会的支持下,小儿神经外科临床研究倍受关注,国内各类学术期刊对小儿神经外科的相关报道也日益增多,很好地助力我国小儿神经外科的发展。

二、儿童脑肿瘤治疗现状

随着神经外科学、放射学技术的进步,以及放射治疗、药物化疗和支持治疗等专业领域的发展,目前儿童脑肿瘤患者的 5 年生存率可达 73%^[11]。其中,临床诊断和监测技术的进步对儿童神经肿瘤学领域的发展产生了巨大的影响,通过高分辨力 MRI、术中电生理监测、神经导航等技术可使小儿神经外科手术更加安全,甚至更大范围的肿瘤切除、更轻微的脑损伤。恶性脑肿瘤(如髓母细胞瘤)患儿术后辅助放化疗,可以显著提高总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)。此外,各种支持治疗(靶向治疗和肿瘤疫苗等)技术的发展,亦催生出更多积极有效的治疗方法,这些新技术新方法均有助于降低治疗相关性死亡率或病死率。

根据流行病学调查显示,目前儿童脑肿瘤的发病率已超过白血病,跃居儿童肿瘤的首位,年发病率达 2~5/10 万且每年新增约 10 万例带瘤生存者,发病率之高不容忽视^[12],病死率仅次于白血病^[13]。我国儿童脑肿瘤发病率无明显地域差异,城市发病率并未高于边远地区^[14],其 5 年生存率可高达 69.8%^[15]。在欧美等地区,近 10 年来脑肿瘤患儿生存率无明显改善,欧洲 5 年生存率为 56.7%~58.2%,美国约为 63%^[16];亚洲地区,日本 5 年生存率 60%、韩国 59%^[17],但印度较低仅为 27%^[18];在非洲地区,即使是经济最发达的南非,5 年生存率也只有 46.4%^[19]。虽然,我国脑肿瘤患儿的 5 年生存率较高,但其死亡率仍居儿童恶性肿瘤前列,高达 2.6~11.6/100 万^[20]。据文献资料统计,在大量有关国内

儿童脑肿瘤的预后分析资料中,有关5年生存率的统计鲜有报道,此与我国患儿流动性大、难以随访有关。

对儿童脑肿瘤的治疗方法主要分为以下4种:(1)手术切除。熟练掌握显微解剖知识是外科手术的基础,而术中神经导航、麻醉唤醒和肿瘤实时显像技术则是取得手术成功的必要手段。唯有如此,方能通过手术全切除颅咽管瘤、纤维型星形细胞瘤、室管膜瘤、低级别胶质瘤、原始神经外胚层肿瘤等^[21],使患儿获得良好预后的愿望成为可能。外科手术仍是目前最为有效,也是最常规的治疗方法。近年来,随着神经内镜下扩大经鼻蝶入路手术、神经内镜辅助显微外科手术、神经导航辅助小骨窗手术等技术的发展,使手术中对正常脑组织的损伤进一步减少。(2)放射治疗。对生殖细胞瘤、胶质瘤、脑转移瘤和髓母细胞瘤等儿童脑肿瘤的治疗效果十分显著,可部分取代外科手术。其中,体内照射、体外照射、硼中子俘获治疗(BNCT)、立体定向放射外科(SRS)等是主要治疗方式,同时辅以DTI、MRS、PET和SPECT等分子影像学技术,使放射治疗更加精确、有效^[22]。(3)药物化疗。目前改进给药途径,以及研发更加有效、敏感的精准化疗药物是研究热点,给药途径包括鞘内给药、血-脑屏障开放剂、经动脉灌注化疗(TAC)、瘤腔内给药等;其中以间质化疗(IC)最有前景,为今后研究方向。单克隆抗体耦合药物可使化疗药物更为精确地与肿瘤细胞特定蛋白质相结合,进而杀伤肿瘤细胞,使精确化疗成为可能^[23]。(4)生物治疗。包括基因治疗和免疫治疗,有望成为未来肿瘤治疗的重要手段,基因治疗方法主要包括自杀基因、血管抑制剂、抑癌基因和免疫活性基因;免疫治疗方法包括靶向治疗和肿瘤疫苗,其中肿瘤干细胞(TSCs)是未来研究热点。

对于接受脑肿瘤手术治疗的患儿,不应只注重手术过程与结果,尚需关注患儿学习、成长甚至今后的工作或生育等问题。因此,今后对于儿童脑肿瘤的外科治疗将会逐渐发展成为多学科诊疗模式(包括儿科、新生儿科、神经外科、肿瘤科、内分泌科、康复科和重症医学科等)^[24]。

三、儿童脑肿瘤治疗的进展与展望

在儿童脑肿瘤外科治疗领域,我国与欧美等国家仍存在较大差距。由于我国在这一领域缺乏原创性研究成果,使我国在国际上难有发言权,因此,拥有能够在国际上占一隅之地的科研成果势在必

行。例如,从病理解剖学和组织胚胎学方面阐述脑肿瘤的起源及其生长方式^[25],从分子生物学和病理生理学方面探究儿童神经外科疾病的致病机制、分子诊断新技术和靶向治疗等方法。近年来,儿童脑肿瘤术后神经发生与再生研究发展势头良好、前景广阔,是极具潜力的研究领域。

1. 应用先进设备和技术,使安全切除肿瘤的范围进一步扩大 术中MRI、超声和CT近年辅助用于儿童脑肿瘤的治疗^[26-28],可最大程度增加单次手术切除程度,避免肿瘤残留而行二次手术。为了更大范围地切除病变,同时尽量降低神经组织损伤风险,术中可采用较为成熟的电生理监测技术,有助于安全切除脑功能区相邻肿瘤;术中应用荧光剂(如5-氨基乙酰丙酸),可以清晰地显示肿瘤边缘,进而增加肿瘤安全切除范围,目前这种荧光剂尚未推荐用于儿童脑肿瘤手术,但是从现有文献报道,该项技术具有十分良好的应用前景^[29]。

2. 精准治疗 既往10年,随着肿瘤生物学的迅速发展,分子靶向治疗越来越受到关注^[30]。尽管分子靶向治疗的研究价值很大,但是在已经注册进行的临床试验中较少见到我国的参与。某些具有靶向性的小分子制剂或单克隆抗体可以有效抑制甚至杀伤肿瘤细胞,并且对其他正常细胞的毒性作用较小。例如,髓母细胞瘤的分子靶向治疗研究前景较好,但是由于其病灶邻近脑干和小脑,导致较多患者术后预后不良,因此极具挑战性。根据近年髓母细胞瘤细胞遗传学和分子生物学的研究进展,可依据基因表达谱差异和DNA突变类型将髓母细胞瘤分为WNT型、SHH型、Group3型、Group4型共4种类型^[31],每一亚型均呈现不同的生物学特点、临床特征和预后。因此,最新临床试验可据此分型进行研究,在实现化疗药物剂量和毒性反应最小化的同时,保证治疗效果。我们相信将会有更多的分子靶向治疗相关研究成果应用于临床实践,从而为脑肿瘤患儿带来曙光。

3. 神经再生技术 儿童神经系统具有较强的再生能力,因此大多数脑肿瘤术后的患儿神经组织可以再生,神经功能、内分泌功能亦可自然恢复^[32-33];精准诱导激活内源性神经干细胞功能,并通过迁移和分化补充神经细胞可增强神经功能的可塑性。但是,有时在各种内外环境因素的影响下,可导致神经组织再生受到抑制甚至被破坏并丧失恢复能力,因此需不断改进神经再生技术,使更多的内分

泌功能恢复不良和脑功能区损伤的患儿尽快重建神经系统,通过各种干预手段调控其神经组织再生和脑功能恢复。

4. 建立内分泌功能障碍监测与重建系统 内分泌功能可以影响儿童生长发育和免疫功能^[34],长期以来儿童鞍区肿瘤切除术一直对神经外科医师最具挑战性,不仅涉及垂体-下丘脑功能,同时还包括如何做好术后常规处理,以及防治相关并发症,稍有不慎即可导致患儿生活质量下降,而无法达到预期手术疗效。因此,须正确应对多种代谢激素之间的相互作用、满足患儿在生长发育上的个性化需求、提前考虑应对术后肿瘤复发危险、精准评估患儿代谢紊乱程度,再辅以院内精准治疗,才能改善患儿预后、提高生活质量。儿童鞍区肿瘤患者面临的最大隐患是内分泌功能紊乱,儿童生长发育需内分泌功能的调节,尽管目前有许多可供临床医师选用的调节内分泌功能的药物,但是大部分药物缺乏准确有效的临床依据,因此目前关于儿童鞍区肿瘤的临床治疗是混乱且毫无章法的,亟待创建一套关于内分泌功能障碍监测与重建的系统。南方医科大学南方医院神经外科准备以神经电生理监测和显微监测作为该系统的主要组成,目的在于检测患儿体内离子通道功能,从而正确评估神经肿瘤对神经内分泌系统的影响以及后者对前者的调控方式。总之,该系统有助于准确评估神经肿瘤、内分泌代谢、离子通道三者之间的关系。

四、小结

在新时代背景下,创新的技术和设备在医疗领域如雨后春笋般涌现,我国儿童脑肿瘤的治疗紧随精准医学与人工智能(AI)的浪潮,在专业学术建设方面突飞猛进。医疗信息化建设、人工智能医疗应用和数据变现三大分支的推行对儿童脑肿瘤治疗的基础研究发挥至关重要的作用,并且基于我国国情与广泛的疾病谱开展各类循证医学研究,从而改进儿童脑肿瘤的治疗方案,提高患儿生存率、改善预后。

小儿神经外科医师对于儿童脑肿瘤的治疗不仅要汲取既往国内外的优秀经验,更要研发具有当代及未来特色的治疗方法,注重高科技人才的培养、创造适宜的成才环境也是举足轻重的一环。在各种新医疗技术、新医疗设备不断涌现以及精准医学、人工智能迅速发展的大背景下,我国儿童脑肿瘤的治疗迎来了飞速发展的新时期,在专业水平、

学科建设、亚专业建设和学术团体建设方面均有长足进步。人口密度大、病例数多等是我国儿童脑肿瘤的特点,因此我国儿童脑肿瘤治疗具有培养领军人才和人才梯队、创造适宜成才环境的独特优势。基础研究方面,利用大数据时代的背景,进一步加强在精准医疗、鞍区疾病、松果体区肿瘤方面的基础与应用基础研究,增强国际影响力;临床研究方面,利用病例多和疾病谱宽泛的优势,总结和归纳各种儿童脑肿瘤常见病和罕见病的临床特点。充分利用上述优势,可以开展大量行之有效的循证医学研究,进一步提高儿童脑肿瘤治愈率,改善患儿预后。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Girardi F, Allemani C, Coleman MP. Worldwide trends in survival from common childhood brain tumors: a systematic review[J]. J Glob Oncol, 2019, 5:1-25.
- [2] Winston KR. Pediatric neurosurgery: pride and prejudice[J]. Pediatr Neurosurg, 2000, 32:58-68.
- [3] Luo SQ, Zhang YQ. Strive to improve the level of pediatric neurosurgery in China[J]. Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2002, 18:345-346.[罗世祺, 张玉琪. 努力提高中国小儿神经外科水平[J]. 中华神经外科杂志, 2002, 18:345-346.]
- [4] Alotaibi NM, Noormohamed N, Cote DJ, Alharthi S, Doucette J, Zaidi HA, Mekary RA, Smith TR. Physiologic growth hormone-replacement therapy and craniopharyngioma recurrence in pediatric patients: a meta-analysis[J]. World Neurosurg, 2018, 109:487-496.
- [5] Claude L, Faure-Contier C, Frappaz D, Mottolèse C, Carrie C. Radiation therapy in pediatric pineal tumors[J]. Neurochirurgie, 2015, 61:212-215.
- [6] Yoo HJ, Kim H, Park HJ, Kim DS, Ra YS, Shin HY. Neurocognitive function and health-related quality of life in pediatric Korean survivors of medulloblastoma[J]. J Korean Med Sci, 2016, 31:1726-1734.
- [7] Ingraham FD, Matson DD, Thomas CC. Neurosurgery of Infancy and Childhood[M]. New York: Charles C Thomas, 1954: 242-244.
- [8] Gjerris F, Klee JG, Klinken L. Malignancy grade and long-term survival in brain tumours of infancy and childhood[J]. Acta Neurol Scand, 1976, 53:61-71.
- [9] Johnston DL, Keene D, Kostova M, Lafay-Cousin L, Fryer C, Scheinemann K, Carret AS, Fleming A, Percy V, Afzal S, Wilson B, Bowes L, Zelcer S, Mpofu C, Silva M, Larouche V, Brossard J, Strother D, Bouffet E. Survival of children with medulloblastoma in Canada diagnosed between 1990 and 2009 inclusive[J]. J Neurooncol, 2015, 124:247-253.
- [10] Zhang YQ. Ten years development of pediatric neurosurgery in China[J]. Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2012, 28:976-978. [张玉琪. 中国小儿神经外科的十年发展[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28:976-978.]
- [11] Karajannis M, Allen JC, Newcomb EW. Treatment of pediatric brain tumors[J]. J Cell Physiol, 2008, 217:584-589.
- [12] Mizumoto M, Oshiro Y, Yamamoto T, Kohzuki H, Sakurai H. Proton beam therapy for pediatric brain tumor[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2017, 57:343-355.
- [13] Vinchon M, Baroncini M, Leblond P, Delestret I. Morbidity and

- tumor-related mortality among adult survivors of pediatric brain tumors: a review[J]. *Childs Nerv Syst*, 2011, 27:697-704.
- [14] MA J. The status of diagnosis and treatment of children's central nervous system tumors in China [J]. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Ji Bing Yan Jiu Za Zhi*, 2018, 17:193-197. [马杰. 我国儿童中枢神经系统肿瘤诊治现状[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2018, 17:193-197.]
- [15] Zheng R, Peng X, Zeng H, Zhang S, Chen T, Wang H, Chen W. Incidence, mortality and survival of childhood cancer in China during 2000-2010 period: a population-based study[J]. *Cancer Lett*, 2015, 363:176-180.
- [16] Smith MA, Altekruze SF, Adamson PC, Reaman GH, Seibel NL. Declining childhood and adolescent cancer mortality[J]. *Cancer*, 2014, 120:2497-2506.
- [17] Park HJ, Moon EK, Yoon JY, Oh CM, Jung KW, Park BK, Shin HY, Won YJ. Incidence and survival of childhood cancer in Korea [J]. *Cancer Res Treat*, 2016, 48:869-882.
- [18] Arora RS, Eden TO, Kapoor G. Epidemiology of childhood cancer in India[J]. *Indian J Cancer*, 2009, 46:264-273.
- [19] Stones DK, De Bruin GP, Esterhuizen TM, Stefan DC. Childhood cancer survival rates in two South African Units[J]. *S Afr Med J*, 2014, 104:501-504.
- [20] Cao KJ, Liu YL, Ma GS. Cancer incidence and mortality of children in urban districts of Guangzhou between 2000 and 2004 [J]. *Ai Zheng*, 2010, 29:359-362. [曹卡加, 刘奕龙, 马国胜. 广州市城区 2000-2004 年儿童恶性肿瘤发病和死亡率分析[J]. *癌症*, 2010, 29:359-362.]
- [21] Elliott RE, Hsieh K, Hochm T, Belitskaya-Levy I, Wisoff J, Wisoff JH. Efficacy and safety of radical resection of primary and recurrent craniopharyngiomas in 86 children [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2010, 5:30-48.
- [22] Matsumoto S, Yonai S, Bolch WE. Monte Carlo study of out-of-field exposure in carbonion radiotherapy: organ doses in pediatric brain tumor treatment[J]. *Med Phys*, 2019, 46:5824-5832.
- [23] Raleigh DR, Tomlin B, Buono BD, Roddy E, Sear K, Byer L, Felton E, Banerjee A, Torkildson J, Samuel D, Horn B, Braunstein SE, Haas-Kogan DA, Mueller S. Survival after chemotherapy and stem cell transplant followed by delayed craniospinal irradiation is comparable to upfront craniospinal irradiation in pediatric embryonal brain tumor patients[J]. *J Neurooncol*, 2017, 131:359-368.
- [24] James HE, Macgregor TL, Childers DO Jr, La Corte E, Aldana PR. Pediatric neurosurgery patients need more than a neurological surgeon: a clinical experience [J]. *Pediatr Neurosurg*, 2013, 49:63-68.
- [25] Bao Y, Pan J, Qi ST, Lu YT, Peng JX. Origin of craniopharyngiomas: implications for growth pattern, clinical characteristics, and outcomes of tumor recurrence[J]. *J Neurosurg*, 2016, 125:24-32.
- [26] Day EL, Scott RM. The utility of intraoperative MRI during pediatric brain tumor surgery: a single-surgeon case series[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2019, 23:1-7.
- [27] Ginat DT, Swearingen B, Curry W, Cahill D, Madsen J, Schaefer PW. 3 Tesla intraoperative MRI for brain tumor surgery[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2014, 39:1357-1365.
- [28] White T, Zavarella S, Jarchin L, Nardi D, Schaffer S, Schulder M. Combined brain mapping and compact intraoperative MRI for brain tumor resection[J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2018, 96:172-181.
- [29] Stummer W, Stocker S, Wagner S, Stepp H, Fritsch C, Goetz C, Goetz AE, Kiefmann R, Reulen HJ. Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence[J]. *Neurosurgery*, 1998, 42:518-525.
- [30] Cavalli FMG, Remke M, Rampasek L, Peacock J, Shih DJH, Luu B, Garzia L, Torchia J, Nor C, Morrissy AS, Agnihotri S, Thompson YY, Kuzan-Fischer CM, Farooq H, Isaev K, Daniels C, Cho BK, Kim SK, Wang KC, Lee JY, Grajkowska WA, Perek-Polnik M, Vasiljevic A, Faure-Conte C, Jouvett A, Giannini C, Nageswara Rao AA, Li KK, Ng HK, Eberhart CG, Pollack IF, Hamilton RL, Gillespie GY, Olson JM, Leary S, Weiss WA, Lach B, Chambless LB, Thompson RC, Cooper MK, Vibhakar R, Hauser P, van Veelen MC, Kros JM, French PJ, Ra YS, Kumabe T, López-Aguilar E, Zitterbart K, Sterba J, Finocchiaro G, Massimino M, Van Meir EG, Osuka S, Shofuda T, Klekner A, Zollo M, Leonard JR, Rubin JB, Jabado N, Albrecht S, Mora J, Van Meter TE, Jung S, Moore AS, Hallahan AR, Chan JA, Tirapelli DP, Carlotti CG, Fouladi M, Pimentel J, Faria CC, Saad AG, Massimi L, Liau LM, Wheeler H, Nakamura H, Elbabaa SK, Perezpeña-Diazconti M, Chico Ponce de León F, Robinson S, Zapotocky M, Lassaletta A, Huang A, Hawkins CE, Tabori U, Bouffet E, Bartels U, Dirks PB, Rutka JT, Bader GD, Reimand J, Goldenberg A, Ramaswamy V, Taylor MD. Intertumoral heterogeneity within medulloblastoma subgroups[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31:737-754.
- [31] Kumar R, Liu APY, Northcott PA. Medulloblastoma genomics in the modern molecular era[J]. *Brain Pathol*, 2019. [Epub ahead of print]
- [32] Kokaia Z. Reprogrammed and immune cell for functional regeneration of stroke-damaged brain[DB/OL]. 2019 [2019-11-29]. https://2019.febscongress.org/abstract_preview.aspx?idAbstractEnc=4424170094095098096091424170.
- [33] Park GK, Kim SH, Kim K, Das P, Kim BG, Kashiwagi S, Choi HS, Hwang NS. Dual - channel fluorescence imaging of hydrogel degradation and tissue regeneration in the brain[J]. *Theranostics*, 2019, 9:4255-4264.
- [34] Doenyas C. Novel personalized dietary treatment for autism based on the gut-immune-endocrine-brain axis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:508.

(收稿日期:2020-04-01)

(本文编辑:彭一帆)

下期内容预告 本刊2020年第5期报道专题为急性血管再通治疗,重点内容包括:串联病变是急性基底动脉闭塞血管内治疗预后不良的预测因素:单中心队列研究;急性基底动脉闭塞血管内治疗不良结局的影响因素分析;颈动脉夹层致急性大血管闭塞性缺血性卒中血管内治疗的单中心研究;急性颈内动脉起始部和颅内大动脉串联闭塞的血管内治疗;心源性栓塞患者阿替普酶静脉溶栓前阿司匹林联合氯吡格雷预处理的有效性和安全性分析;静脉溶栓治疗卒中预警综合征十六例分析