

## 特殊形态的乳头状胶质神经元肿瘤

钟定荣 赵雨 高洁 曾莹 马文斌

**【摘要】** **目的** 报告一例中枢神经系统特殊形态的乳头状胶质神经元肿瘤患者的细胞学、组织病理学特点,以及超微结构和分子遗传学改变。**方法** 回顾分析患者临床表现、影像学特点。印片、常规 HE 染色和电子显微镜观察肿瘤细胞形态、组织学特点和超微结构,荧光原位杂交试验检测分子遗传学改变。**结果** 临床主要表现为头痛、头晕伴恶心、呕吐,病程短。头部 MRI 检查显示右侧额颞叶脑实质内巨大囊实性占位性病伴强化。组织病理学观察可见血管乳头中央和神经节细胞样细胞;肿瘤组织与脑白质分界较清楚,局部神经节细胞样细胞呈实片状排列,神经节细胞样细胞和嗜酸性颗粒小体呈散在分布,部分肿瘤细胞呈假乳头状排列,血管壁增厚伴透明变性;超微结构观察肿瘤细胞胞质丰富,内含较多粗面内质网和核糖体,核仁明显;免疫组织化学检测肿瘤细胞呈弥漫强阳性表达波形蛋白、CD34 和巢蛋白,局灶表达 AE1/AE3 和上皮膜抗原,部分肿瘤细胞表达神经丝蛋白、CD56、突触素和胶质纤维酸性蛋白,个别细胞 P53 表达阳性,Ki-67 抗原标记指数约为 3%。荧光原位杂交试验可见散在多倍体细胞,但无表皮生长因子受体、表皮生长因子受体-1 和人类表皮生长因子受体-2/拓扑异构酶 II 的扩增。手术后局部放射治疗 1 个月,随访 20 个月未见复发征象。**结论** 该例患者肿瘤细胞虽具备乳头状胶质神经元肿瘤的特点,但部分呈实片状分布,具有特殊的免疫组织化学表达,建议采用乳头状胶质神经元肿瘤中亚型——实性假乳头亚型命名。患者预后尚有待进一步随访观察。

**【关键词】** 神经胶质瘤; 中枢神经系统肿瘤; 免疫组织化学; 显微镜检查,电子

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.03.020

**Special morphological papillary glioneuronal tumor** ZHONG Ding-rong, ZHAO Yu, GAO Jie, ZENG Xuan, MA Wen-bin. Department of Pathology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHONG Ding-rong (Email: zhongdingrong@sina.com)

**【Abstract】** **Objective** To report a case of special morphological papillary glioneuronal tumor of central nervous system with its cytology, histopathology, ultrastructure and molecular genetics changes. **Methods** Retrospective study was performed to analyse the clinical manifestations, imaging characteristics, cytologic and histopathologic and ultrastructure findings. Immunohistochemical staining and fluorescence in situ hybridization (FISH) detecting were done to the tumor tissue. **Results** The main clinical manifestations were headache, dizziness accompanied by nausea, vomiting in short course. MRI revealed a huge cystic and solid space-occupying with enhanced solid part in brain parenchyma of right frontotemporal lobe. The fresh tumor tissue imprint showed papillary structure with blood vessel core and ganglion-like tumor cells. Histopathologic examination revealed clear boundary between tumor tissue and the normal white matter. The local ganglion-like tumor cells were arranged in sheet with scattered ganglion cells and eosinophilic granular bodies, and some pseudopapillary tumor cells were arranged around the vessel wall thickened with hyalinization. Ultrastructure showed that the tumor cells with cytoplasm-rich and prominent nucleoli contained many rough endoplasmic reticulums and ribosomes. Tumor cells showed diffuse strong positive expression of vimentin (Vim), CD34 and nestin (Nes). Papillary tumor cells were positive for AE1/AE3 and epithelial membrane antigen (EMA), focal sheet cells expressed neurofilament (NF), CD56, synaptophysin (Syn) and glial fibrillary acidic protein (GFAP). Only few cells were P53-positive and mean Ki-67 index of tumor cells was about 3%. FISH test showed that there were some polyploid tumor cells, but without amplification of epidermal growth factor receptor (EGFR), EGFR-1 and human epidermal growth factor receptor - 2/topoisomerase II (HER - 2/Topo II). Due to a small amount of residual tumor, the patient received radiotherapy and no recurrence signs

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院病理科(钟定荣、赵雨、高洁、曾莹),神经外科(马文斌)

通信作者:钟定荣(Email:zhongdingrong@sina.com)

were detected after follow-up of 20 months. **Conclusion** This tumor shows features of papillary glioneuronal tumor, but with some solid sheet area and special immunohistochemical expression, so we recommend that using a new subtype of papillary glioneuronal tumor—solid-pseudopapillary subtype names this tumor. This kind of tumor should be further followed up.

**【Key words】** Glioma; Central nervous system neoplasms; Immunohistochemistry; Microscopy, electron

中枢神经系统乳头状胶质神经元肿瘤(papillary glioneuronal tumor)为临床少见肿瘤。1998年作为一种独立的临床病理类型首次见诸文献报道,2000年世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类将其归于神经节细胞胶质瘤变异型<sup>[1]</sup>;2007年WHO重新对中枢神经系统肿瘤进行分类,并将其分为独立的病理类型<sup>[2]</sup>。北京协和医院2008年8月诊断与治疗一例大脑特殊形态的乳头状胶质神经元肿瘤患者,笔者拟从其临床特点、神经影像学、细胞学及组织病理学表现等方面进行分析,以期提高病理医师及临床医师对该病的认识。

#### 病历摘要

**患者** 男性,26岁。主诉1个月前无明显诱因出现头痛、头晕伴恶心、呕吐,于2008年8月27日入院。患者自发病以来,无视力减退、复视、癫痫发作和精神症状,无偏瘫、失语、走路不稳等症状与体征。影像学检查发现占位性病变。精神、食欲、睡眠尚可,大小便正常,体质量无变化。

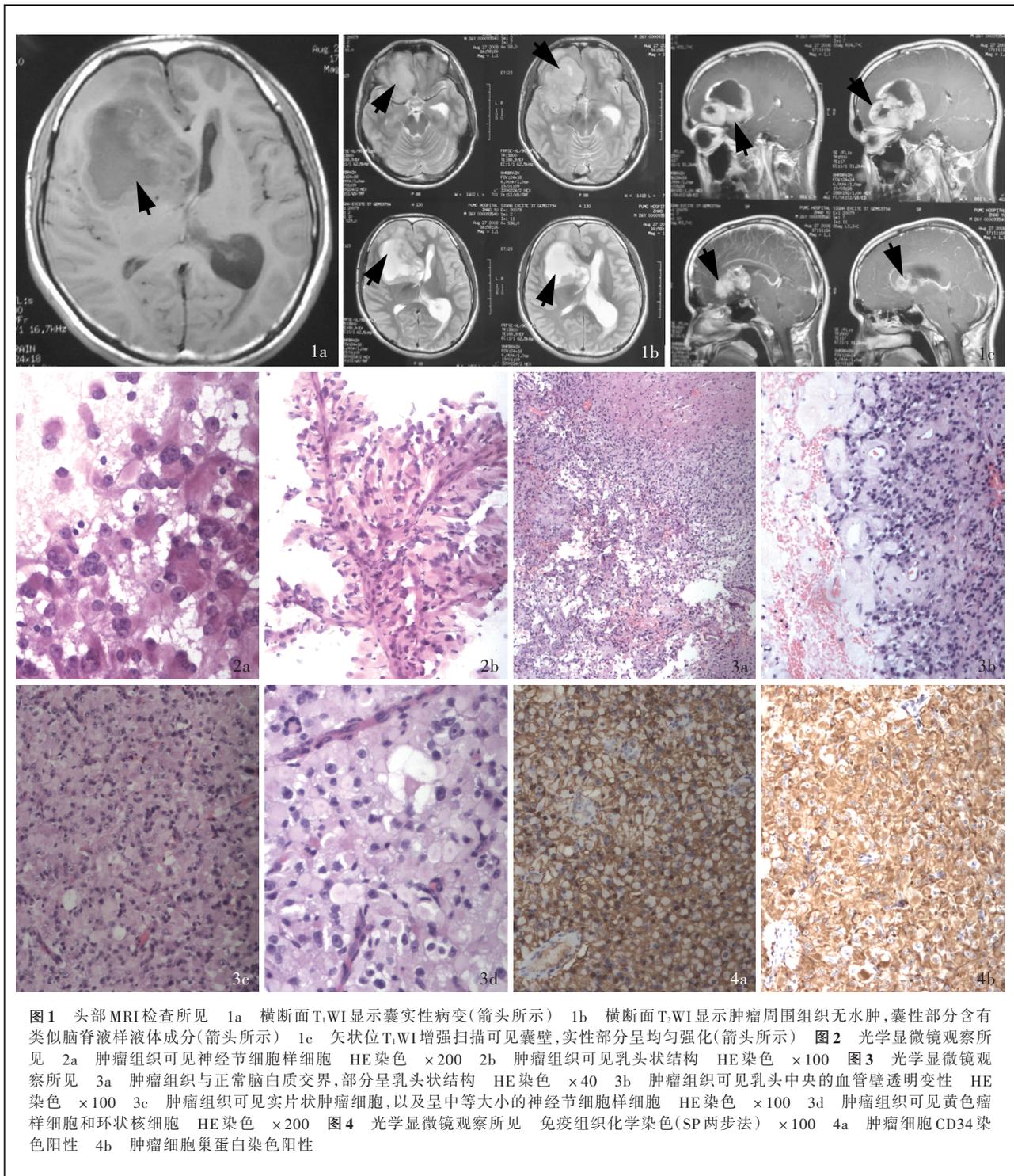
**既往史** 患者平素体格健康,否认心脏病、糖尿病、高血压病史;否认结核、肝炎病史;否认外伤及输血史;无磺胺等药物过敏史。

**体格检查** 患者体温36.9℃,脉搏66次/min,呼吸17次/min,血压100/60 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)。神志清楚,精神良好,语言流畅;计算力、记忆力可,对答切题,检查合作。双眼近视,视野正常,伸舌居中,脑膜刺激征阴性;肌力、肌张力正常,病理征未引出。

**辅助检查** 常规实验室检查无明显异常发现。头部CT检查显示右侧额颞叶占位性病变,边界尚清,内部密度不均匀,大小为7 cm×6 cm×6 cm。MRI检查可见右侧额颞叶占位性病变,约为7 cm×6 cm×6 cm大小,呈囊实性;增强后肿瘤周围组织强化斑实性部分明显强化,边界较清楚,周围水肿不明显(图1)。提示恶性胶质瘤。

**诊断与治疗经过** 患者入院后,结合临床症状

与体征以及头部MRI表现,考虑其脑部占位性病变位于右侧额颞叶白质区域;由于病程较短,肿瘤巨大且内有囊性区域,可能为坏死所致,故诊断考虑为恶性胶质母细胞瘤;因肿瘤为囊实性,周围组织无明显水肿,也不排除低度恶性或良性原发性中枢神经系统肿瘤。完善各项手术前检查,于全身麻醉下实施肿瘤切除手术。术中可见肿瘤主要(囊性变部分)位于中央沟前方,邻近中央沟;于额叶前方选择一血管较少脑回进行电刺激,肌电图无异常放电,提示病变位于非运动区,脑穿针穿刺抽出淡黄色清亮液体。切开脑回向下分离约1.50 cm可见黄褐色肿瘤组织,质地软,易于切除,血运较为丰富,肿瘤组织与周围正常脑组织之间边界欠清晰;前后左右方向均切除到正常脑组织,深达侧脑室额角,明胶海绵填塞脑室漏口。切除的肿瘤组织约5 cm×5 cm×6 cm大小。手术后予以吸氧、心电监护、抗炎、止血、抑酸、脱水以及改善微循环等治疗。(1)大体病理观察:脑组织标本为灰粉色破碎软组织,部分似黏液样变,大小约为4 cm×3 cm×2 cm,肿瘤无包膜。以玻片在肿瘤组织上轻压后固定,同时钳取少许脑组织涂片、固定,行常规HE染色。(2)组织病理学观察:新鲜脑组织标本经体积分数为10%中性甲醛溶液固定6 h,常规脱水、浸蜡、包埋,制备组织切片后行HE染色。光学显微镜下观察可见大量神经节细胞样细胞,细胞核偏位,核仁明显,胞质丰富,以及小圆形细胞和乳头状结构(图2)。组织学表现多样,与正常脑白质交界区为呈片状的宽胞质、核偏位及核仁明显的肿瘤细胞,其间散在黄色瘤样细胞和大的神经节细胞样细胞,偶见嗜酸性颗粒小体,部分区域发生疏松黏液样变,其内散在神经元样细胞;紧邻囊腔内侧为假乳头状结构,被覆细胞明显小于实片状区域细胞,且基本无胞质,核小、无核仁,呈单层或复层排列,乳头中央血管壁发生透明变性(图3),并可见小灶小细胞,形态类似神经干细胞,该区域还有少量增生的血管内皮细胞,局部小灶坏死。(3)免疫组织化学染色:采用SP两步



法进行检测,其中波形蛋白(Vim)、CD34、巢蛋白(Nes)、神经丝蛋白(NF)、CD56、突触素(Syn)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、细胞角蛋白(AE1/AE3)、上皮膜抗原(EMA)、Ki-67抗原标记指数(MIB-1)、P53、胎盘型碱性磷酸酶(PLAP)、人黑色素细胞瘤抗原45(HMB45)、平滑肌肌动蛋白(SMA)、结蛋白(Des)等抗体均购自北京中杉金桥生物技术有限公

司,按标准稀释。检测结果显示,所有肿瘤细胞均波形蛋白、巢蛋白和CD34染色阳性(图4),部分乳头表面可见AE1/AE3、上皮膜抗原和胶质纤维酸性蛋白阳性细胞,实片状分布的细胞大部分呈神经元特异性烯醇化酶(NSE)、CD56染色阳性,可见散在神经丝蛋白和突触素阳性神经节细胞样细胞,仅在疏松区域见极少数神经元核抗原(NeuN)阳性细胞,

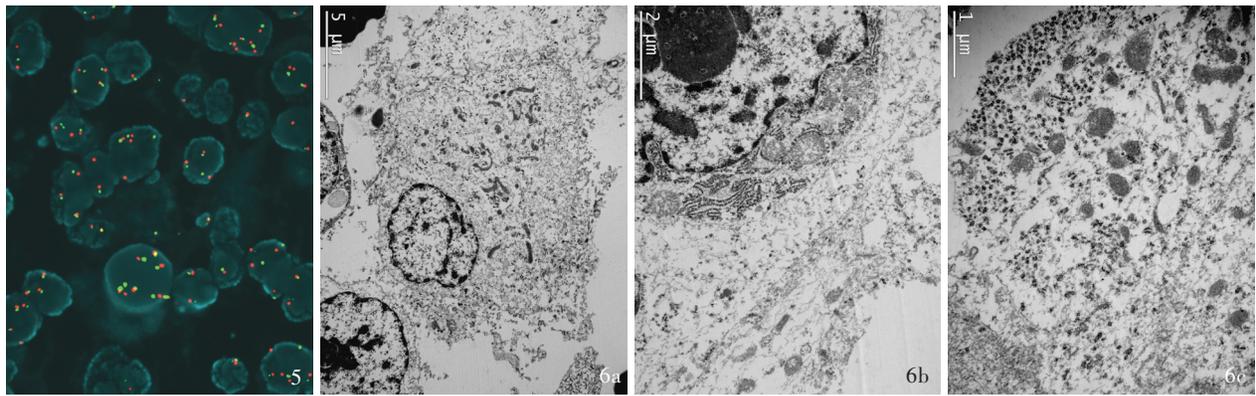


图5 荧光显微镜观察显示表皮生长因子受体无扩增,但可见散在的多倍体肿瘤细胞(红信号为EGFR基因,绿信号为7号染色体着丝粒) 荧光原位杂交 ×400 图6 电子显微镜观察所见 6a 细胞核偏位,细胞器稀少 铅铀染色 ×8000 6b 细胞核旁可见较多粗面内质网和线粒体 铅铀染色 ×20000 6c 可见较多核糖体,散在线粒体和单层界膜的卵圆形分泌颗粒 铅铀染色 ×30000

Ki-67 抗原标记指数平均为 3%; 仅个别细胞 (<1%) P53 染色阳性; 胎盘型碱性磷酸酶、人黑色素细胞瘤抗原 45、平滑肌肌动蛋白、结蛋白和血管内皮生长因子 (VEGF) 等均染色阴性。(4) 荧光原位杂交 (FISH) 试验: 常规石蜡包埋的脑组织切片, 行 DNA 原位杂交前期处理, 以荧光标记的表皮生长因子受体 (EGFR)、表皮生长因子受体-1 (EGFR-1) 和人类表皮生长因子受体-2/拓扑异构酶 II (HER-2/Topo II) 作为标记探针, 内参照物为 7 号染色体着丝粒探针。荧光显微镜观察显示, 表皮生长因子受体 (图 5)、表皮生长因子受体-1、人类表皮生长因子受体-2/拓扑异构酶 II 未发生扩增反应, 但有 10%~15% 的肿瘤细胞呈现多倍体。(5) 超微结构观察: 石蜡组织块脱蜡, 切去 0.10 cm × 0.10 cm × 0.10 cm, 以体积分数为 3% 戊二醛溶液固定 2 h, EPON812 树脂包埋, 半薄切片定位后制备电子显微镜观察组织切片。结果显示, 肿瘤细胞胞质丰富, 内含较多粗面内质网和核糖体, 散在线粒体和单层界膜的卵圆形分泌颗粒, 细胞核核膜较厚, 散在粗块状染色质, 核仁较大 (图 6)。

病理诊断为乳头状胶质神经元肿瘤, 因形态和免疫组织化学表达特殊, 考虑为特殊亚型。患者手术后症状与体征完全消失, 于手术后 45 d 复查 MRI, 提示紧邻侧脑室可能有少许肿瘤残留, 遂行小剂量放射治疗, 每周治疗 5 次, 共治疗 4 周。手术后 14 个月时因饮酒而诱发癫痫小发作, 复查 MRI 无复发征象, 考虑为手术后胶质瘢痕收缩所致 (不排除饮酒刺激), 小剂量服用卡马西平 (100 mg/d), 一直服用至今, 未再发作, 健康生活。

## 讨 论

乳头状胶质神经元肿瘤临床鲜见, 至 2007 年英文文献中仅报道 20 余例<sup>[3-7]</sup>。近年来, 国内也有研究指出, 罹患该病的患者发病年龄跨度较大, 最大年龄可达 75 岁, 最小为 4 岁, 平均年龄 27 岁; 典型临床表现为头痛、癫痫发作, 以及视野缺损、步态不稳、感觉和认知功能障碍等; 影像学检查可见大脑半球 (颞叶、额叶和顶叶多见) 囊实性占位性病变, MRI 显示囊壁和实性结节, 呈均匀明显强化<sup>[8,9]</sup>。其组织学特征为假乳头状结构 (被覆细胞下无基底膜), 乳头中央为透明变性的血管, 血管外被覆单层或假复层小圆形细胞, 圆形核、缺乏胞质, 在乳头状结构之间为成片的神经细胞, 偶尔为神经节细胞或中等大小的神经节细胞样细胞; 免疫组织化学染色乳头表面被覆细胞胶质纤维酸性蛋白表达阳性, 部分患者胶质纤维酸性蛋白呈阴性反应但 Olig-2 表达阳性, 而成片的神经细胞则表达突触素、神经元核抗原和神经元特异性烯醇化酶。

该患者为 26 岁青年男性, 以头痛、头晕伴恶心、呕吐为主要症状; MRI 检查显示右侧额颞叶巨大囊实性占位性病变, 周围组织无水肿, 囊壁及实性部分呈均匀强化, 与乳头状胶质神经元肿瘤的典型病变相符。组织病理学可见被覆小圆形细胞的乳头状结构, 乳头中央血管壁发生透明变性, 实片状区域细胞类似中间型的神经节细胞样细胞, 其中散在典型的神经节细胞, 实片状区域细胞表达神经元特异性烯醇化酶和 CD56, 肿瘤与正常脑白质分界清楚, 无浸润, 脑组织无水肿, 这些特征均支持乳头状

胶质神经元肿瘤的诊断。但该例患者还具有以下组织病理学特点:部分区域可见疏松黏液样变,其内散在神经元样细胞,类似胚胎发育不良的神经上皮肿瘤;并有局灶性神经干细胞样小细胞,但无核分裂象,细胞增殖比例较低;实片状区域的中间型神经节细胞样细胞形态类似横纹肌样细胞(极易误诊为非典型性畸胎样/横纹肌样肿瘤),这些细胞不表达神经元核抗原,仅散在表达神经丝蛋白,但肿瘤细胞弥漫性强阳性表达 CD34、巢蛋白和波形蛋白,在该区域还可见散在细胞胞质内含脂肪样空泡,个别细胞核呈“花环”状,于乳头状区交界处偶见嗜酸性颗粒小体;乳头状区肿瘤细胞胶质纤维酸性蛋白染色呈弱阳性,但高表达 AE1/AE3 和上皮膜抗原,提示由室管膜细胞分化而来;在邻近囊性变的区域存在小灶性坏死,周围细胞无异形性,考虑为肿瘤巨大,缺血性梗死所致,并可见局部少许血管内皮细胞增生,可能为缺氧所致,这在典型的乳头状胶质神经元肿瘤组织中极为少见。超微结构观察提示,实片状区域的肿瘤细胞有不成熟神经元的部分特点,荧光原位杂交试验发现多倍体存在,表明肿瘤细胞可能存在分裂障碍,与组织学中的“花环”状核相对应。巢蛋白和波形蛋白表达阳性,提示细胞为神经干细胞,而 CD34 通常表达在分化不良的神经节细胞或肿瘤性神经细胞;细胞质内有大量粗面内质网和核糖体,并少量散在高度可疑神经内分泌颗粒,核仁明显,均提示有神经元分化。

由于该例患者的组织病理学表现特殊,需注意与下列疾病进行鉴别诊断。(1)室管膜下巨细胞型星形细胞瘤:组织中亦出现神经节细胞样细胞和环状核细胞,但室管膜下巨细胞型星形细胞瘤无假乳头状结构,但可见梭形纤维样细胞,无透明变性的增厚血管壁,而薄壁小血管常见;肿瘤细胞不表达 CD34,而胶质纤维酸性蛋白、S-100 蛋白和波形蛋白染色阳性。其次,是影像学不支持诊断,室管膜下巨细胞型星形细胞瘤表现为突入脑室系统内的实性占位性病变,周围脑室壁上多存在多发性、大小不等的结节(“泪滴”征)。最后是临床特点亦不支持,室管膜下巨细胞型星形细胞瘤为常染色体显性遗传性疾病,患者多有家族史,并易出现面部皮肤非血管纤维瘤、智力发育迟滞等,但该患者均无这些临床表现。(2)星形母细胞瘤:其影像学征象同样表现为囊性且囊壁强化、肿瘤边界清楚;组织病理学检查部分区域亦可见假乳头状结构,血管壁透明

变性,肿瘤细胞可出现小灶性坏死。但是,星形母细胞瘤的肿瘤细胞围绕血管呈“车辐”样生长,类似室管膜瘤的假“菊形团”结构,但细胞突起短、钝,多为梭形细胞和卵圆形细胞,肿瘤细胞表达胶质纤维酸性蛋白和 S-100 蛋白,以及部分表达上皮膜抗原和 AE1/AE3,一般不表达 CD34<sup>[10]</sup>。该患者均不具备上述这些特点。(3)多形性黄色瘤型星形细胞瘤:其影像学改变亦呈囊实性,并有附壁结节;组织病理学与胶质神经元肿瘤同样有黄色瘤样细胞、嗜酸性颗粒小体,免疫组织化学染色亦表达 CD34。然而,多形性黄色瘤型星形细胞瘤以黄色瘤样细胞和梭形细胞为主,细胞异形性明显,主要贴近软脑膜生长,间质中可见大量网织纤维,但是该患者不具备上述这些特点。(4)非典型性畸胎样/横纹肌样肿瘤:神经节细胞样细胞与横纹肌样细胞形态类似,肿瘤细胞形态多样,免疫组织化学染色上皮和间叶性标记呈阳性反应,但非典型性畸胎样/横纹肌样肿瘤以儿童好发,且多发生于 3 岁以下儿童<sup>[11]</sup>,罕见病例也可发生在成年人<sup>[12]</sup>。非典型性畸胎样/横纹肌样肿瘤的影像学可出现囊性变,其囊性部分对应的组织学改变是坏死;同时其他组织病理学改变包括肿瘤细胞异形性明显、增殖指数达 50%~100%;横纹肌样细胞表达上皮膜抗原、AE1/AE3、胶质纤维酸性蛋白、神经丝蛋白和突触素等。这些特点与该患者明显不符。

由于本文所报告的病例组织形态特殊,与经典的乳头状胶质神经元肿瘤存在一定差异,且多种肿瘤标志物的免疫组织化学表达亦有别于其他同类肿瘤患者,故建议采用特殊亚型命名。由于,该例患者肿瘤细胞形态和结构类似于胰腺的实性假乳头状瘤,故主张暂时使用实性假乳头亚型的命名。该例患者因肿瘤巨大且挤压侧脑室,并紧邻脑功能区,为了尽量减少手术残留,手术后放射治疗 1 个月,至今已随访 20 个月,复查 MRI 无任何复发征象。目前,患者仅服用小剂量卡马西平预防胶质瘢痕引起的癫痫发作,完全正常生活和工作,因此我们认为其肿瘤为良性。由于临床少见,故命名有待商榷,希望积累病例并获得随访资料进一步明确。

志谢 感谢首都医科大学宣武医院神经病理学家卢德宏教授、美国佛罗里达医院神经病理学家 Ma 教授和荷兰神经病理学家 Kros 教授对本例病理切片的会诊

#### 参 考 文 献

[1] 只达石,于士柱. 中枢神经系统肿瘤 1993 和 2000 年两次 WHO

- 分类的比较. 现代神经疾病杂志, 2003, 3:7-12.
- [2] 杨学军. 从神经外科医师角度解读中枢神经系统肿瘤组织学分类的发展. 中国现代神经疾病杂志, 2008, 8:376-383.
- [3] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2007: 113-114.
- [4] Kim DH, Suh YL. Pseudopapillary neurocytoma of temporal lobe with glial differentiation. Acta Neuropathol, 1997, 94: 187-191.
- [5] Komori T, Scheithauer BW, Anthony DC, et al. Papillary glioneuronal tumor: a new variant of mixed neuronal - glial neoplasm. Am J Surg Pathol, 1998, 22:1171-1183.
- [6] Tanaka Y, Yokoo H, Komori T, et al. A distinct pattern of Olig2-positive cellular distribution in papillary glioneuronal tumors: a manifestation of the oligodendroglial phenotype? Acta Neuropathol, 2005, 110:39-47.
- [7] Atri S, Sharma MC, Sarkar C, et al. Papillary glioneuronal tumour: a report of a rare case and review of literature. Childs Nerv Syst, 2007, 23:349-353.
- [8] 戚基萍, 朱宏, 李丹阳, 等. 左额乳头状胶质神经元肿瘤一例. 中华病理学杂志, 2006, 35:764-765.
- [9] 陈莉, 卢德宏, 徐庆中, 等. 乳头状胶质神经元肿瘤临床病理分析. 诊断病理学杂志, 2005, 12:88-90.
- [10] Dengaro L, Gardiman M, Calderone M, et al. Intraventricular astroblastoma: case report. J Neurosurg Pediatr, 2008, 1:152-155.
- [11] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2007: 147-149.
- [12] Makuria AT, Rushing EJ, McGrail KM, et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor (AT/RT) in adults: review of four cases. J Neurooncol, 2008, 88:321-330.

(收稿日期:2009-11-27)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《中国现代神经疾病杂志》自 2009 年开始标注数字对象唯一标识符

数字对象唯一标识符(digital object identifier, DOI)是美国出版商协会(Association of American Publishers, AAP)1994 年成立的非赢利性组织国际 DOI 基金会(International DOI Foundation, IDF)在美国国家创新研究组织(Corporation for National Research Institute, CNRI)配合下,专门研究设计出来的一种既能保护知识产权又能保障版权所有者的商业利益的系统。被定义为:“为便于期刊文章的检索查询、全文信息索取和远程传送以及著作权管理,凡具有文献标识码的文章均可标识一个数字化的文章编号,该编号在全世界范围内是该篇文章的唯一标识”。其特点是唯一性、永久性、开放性、动态维护性、多项解析、动态追踪、版权保护等,被形象地比喻为互联网上的条形码。它通过永久性的逻辑标识符唯一标识每个数字对象,从而使数字对象的标识独立于物理位置、应用系统和存取协议,有效链接数字对象的多个版本和多个副本,可以在唯一标识符的基础上实现跨系统的指向、链接和读取,从而支持多个数字图书馆系统对分布数字对象的调用和集成操作。

目前,DOI已经广泛应用于期刊、图书、学位论文、科学数据等领域,实现了引文与全文的开放式链接,建立了不同信息资源之间的链接关系,使之成为一个有机整体,最大限度地保持了知识体系的完整性。DOI的应用实现了期刊资源的广泛集成和整合,实现了不同类型资源之间的双向链接,实现中西文不同语种间的相互链接,以及与馆藏资源之间的相互链接,即实现出版界和数字图书馆界的链接,为解决异构信息统一检索和知识链接提供了技术基础,为实现数字资源的整合与共享创造了条件。

为了实现期刊资源的有效数字化传播,保护这些数字资源在网络链接中的知识产权和网络传播权,为标识对象的版权状态提供基础,实现对数字对象版权状态的持续追踪,自 2009 年第 1 期开始,《中国现代神经疾病杂志》响应中国医师协会的号召,为全部录用论文标注 DOI,列于每篇文章的关键词下方。

DOI系统主要由标号体制、元数据、解析系统和政策框架 4 个部分组成,其中标号体制主要定义 DOI 唯一标识符的语法和语义问题。作为数字对象唯一标识符,DOI 是由一组字母、数字和其他符号组成的字符串,分前缀和后缀两个部分,中间以“/”分隔。参照 IDF 编码方案(美国标准 ANSI/NISO Z39.84-2000),《中国现代神经疾病杂志》标注规则如下:“DOI:统一前缀/中国医师协会标识. 信息资源类型. issn. \*\*\*\*-\*\*\*\*. 年. 期. 论文流水号”,即“DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.yyyy.nn.zzz”。其中“10.3969”为中文 DOI 管理机构分配给中国医师协会系列杂志的统一前缀;“j”为 journal 缩写,代表信息资源类型为期刊;“issn.1672-6731”为《中国现代神经疾病杂志》国际标准连续出版物号(ISSN);“yyyy”为 4 位数出版年份;“nn”为 2 位数期号;“zzz”为 3 位数论文流水号。

## 关于读者反馈意见的说明

《中国现代神经疾病杂志》编辑部为了进一步改进编辑工作,使刊物办得更好,更加贴近读者,衷心地希望能听到您的宝贵意见和建议。欢迎读者通过信函、传真(022-60367927)或 Email(xdsjbbz@263.net.cn),将您对本刊内容编排、栏目设置、选题、校对、装帧设计以及版式风格等方面的意见和建议,反馈给《中国现代神经疾病杂志》编辑部。编辑部全体成员在此感谢您对本刊的关心与帮助。