论著

文章编号:1000-5404(2009)02-0120-04

Exendin-4 对高脂大鼠脂代谢及胰岛β细胞功能的影响

谭兴容[1],王 毅[1],杨刚毅[2],方 超[1],吴 艳[2],欧阳凌云[2],李生兵[2],陈 瑜[2] ([1]重庆市第九人民医院内分泌科,重庆 400700;[2]重庆医科大学附属第二医院内分泌科,重庆 400010)

摘 要:目的 探讨 Exendin-4 对高脂喂养的肥胖大鼠胰岛β细胞功能及糖脂代谢的影响。**方法** SD 大鼠 40 只用简单随机分组法分为 2 组,分别给予普通饲料(NC 组,10 只)及高脂饲料(30 只)。喂养 10 周后,高脂喂养大鼠分为高脂(HF)组,0.5、2 μg/kg Exendin-4 治疗高脂组(HFL、HFH 组),每组 10 只。治疗 6 周后,用静脉葡萄糖耐量实验(IVGTT)和胰岛素耐量实验(ITT)来评价机体的胰岛β细胞功能及机体对胰岛素的敏感性,同时检测基础血脂水平。**结果** 高脂诱导肥胖大鼠经 Exendin-4 处理后,Lee's 指数、空腹血浆游离脂肪酸(FFA)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)明显降低($P<0.01$);IVGTT 和 ITT 指标明显改善($P<0.05$),胰岛素分泌水平增高($P<0.01$),胰岛β细胞功能改善($P<0.05$),HFH 组较 HFL 组上述指标改善更为明显。**结论** Exendin-4 可改善肥胖大鼠的胰岛β细胞功能和糖脂代谢,并可能呈剂量-效应关系。

关键词: Exendin-4;肥胖大鼠;胰岛β细胞功能;糖脂代谢

中图法分类号: Q516;Q591.5;R589.2 **文献标识码:** A

Effects of Exendin-4 on islet β-cell function and glucose-lipid metabolism in high fat diet rats

TAN Xing-rong[1], WANG Yi[1], YANG Gang-yi[2], FANG Chao[1], WU Yan[2], OUYANG Ling-yun[2], LI Sheng-bing[2], CHEN Yu[2] ([1] Department of Endocrinology, 9th People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400700; [2] Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of Exendin-4 on islet β-cell function and glucose-lipid metabolism in obese rats induced by high fat diet. **Methods** Forty Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into NC group (fed with normal chow diet, $n=10$) and HF group (fed high fat diet for 10 weeks, $n=30$). The rats in HF group were subdivided into three groups according to the single dose of Exendin-4 (0, 0.5, 2 μg/kg) that was intraperitoneally injected twice a day for 6 weeks. The islet β-cell function, insulin sensitivity and glucose lipid metabolism in awake rats were evaluated by intravenous glucose tolerance test (IVGTT) and insulin tolerance test (ITT). **Results** Lee's indexes, blood glucose (BG), plasma free fatty acids (FFA), triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) levels were significantly increased in high fat diet rats, but they were significantly decreased after Exendin-4 treatment (all $P<0.01$). In these obese rats, Exendin-4 treatment achieved better results of IVGTT and ITT ($P<0.05$), also better islet β-cell function ($P<0.05$), and increased insulin secretion ($P<0.01$), especially when a high dose of Exendin-4 was administered. **Conclusion** Exendin-4 treatment ameliorates islet β-cell function and improves glucose-lipid metabolism in obese rats induced by high fat diet, seemingly in a dose-dependent manner.

Key words: Exendin-4; obese rats; β-cell function; glucose-lipid metabolism

Exendin-4 是胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1,GLP-1)的长效类似物,最初从美洲一种毒蜥的唾液中分离得到[1]。初步的研究表明 Exendin-4 与 GLP-1 有类似的生理作用,如降低血糖、促进胰岛素分泌、改善胰岛β细胞功能等[2,3]。目前有关 Exendin-4 用于治疗糖尿病的研究是一个热点,但 Exendin-4 对非糖尿病肥胖大鼠β细胞功能及胰岛素抵抗的作用

基金项目: 重庆市卫生局医学科研项目计划(062110)
Supported by the Medical Research Project by Chongqing Bureau of Public Health (062110)

作者简介: 谭兴容,女,重庆市人,硕士,主治医师,主要从事糖尿病及慢性并发症方面的研究。E-mail: tanxr2832@sina.com

通信作者: 王 毅,电话:(023)68867917,E-mail: wangy-med@sohu.com

收稿日期: 2008-04-08;**修回日期:** 2008-05-22

目前报道尚少。通过高脂饮食喂养诱导的肥胖大鼠模型具有与人类肥胖相似的特点。为此,本研究以 Exendin-4 干预高脂诱导的肥胖大鼠为研究对象,用静脉葡萄糖耐量试验(intravenous glucose tolerance test, IVGTT)和胰岛素耐量试验(insulin tolerance test, ITT)来评价机体的胰岛 β 细胞功能及对胰岛素的敏感性,同时测定血浆脂质水平,进一步探讨血脂变化与 Exendin-4 之间的关系,为肥胖相关疾病的预防治疗提供理论依据。

1　材料与方法

1.1　动物分组

健康雄性 SD 大鼠 40 只,4 周龄,体质量 120 ~ 130 g。适应性喂养 1 周后,用简单随机分组法分为 2 组,对照组(NC 组)10 只,给予普通饲料(大鼠及普通饲料均由第三军医大学大坪医院野战外科研究所实验动物中心提供);高脂喂养组 30 只,给予高脂饮食(高脂饲料由 65% 的普通饲料加入 22% 的熟猪油、7% 的白砂糖和 6% 的蛋黄组成,同时加入适量维生素。最终 2 种饲料热能含量为:普通饲料 14.61 kJ/g,高脂饲料 19.75 kJ/g)。大鼠一笼多只喂养,自由摄食取水,明暗周期为 12 h(8 am ~ 8 pm),温度控制在(23 ± 2)℃。喂养 10 周后,高脂喂养组再分为 3 组(HF、HFL、HFH 组,每组各 10 只),HFL、HFH 组分别给予 Exendin-4(美国 Sigma 公司) 0.5、2 μg/kg,每日 2 次,腹腔注射 6 周,HF 组和 NC 组大鼠腹腔注射等量的生理盐水 6 周。大鼠空腹 8 ~ 10 h 后,行苯巴比妥钠(50 mg/kg)腹腔麻醉,经右颈外静脉植入一硅胶导管,延伸至右心房。术后继续喂养恢复 4 d 行基础指标测定及 IVGTT、ITT 实验。

1.2　实验方法

1.2.1　IVGTT、ITT 实验　　大鼠空腹 12 h 后行 IVGTT 实验,静脉注射葡萄糖溶液(0.5 g/kg),分别在 0、1、2、3、4、5、8、10 min 取血液样品测定血浆葡萄糖(BG)及胰岛素(INS)浓度。适应性喂养 2 d 后行 ITT 实验,静脉注射人胰岛素溶液 0.5 U/kg(优泌林 R,美国 Lilly 公司),在 0、5、10、20、30 min 分别取血检测血糖。

1.2.2　各指标计算　　以 Lee's 指数(Lee's Index, LI)[4] 表示大鼠体脂量,用以判断大鼠是否发生肥胖,LI = (W × 1 000)$^{1/3}$/L,W:体质量(g),L:肛-鼻长(cm);以葡萄糖刺激后急性胰岛素反应($AIR_{0\text{-}10}$)[5] 表示第 1 时相胰岛素分泌功能指数,$AIR_{0-10} = [(I_2 + I_3 + I_4 + I_5 + I_8 + I_{10})/6] - I_0$,I 为各时间点胰岛素值;应用 Homa 模型,胰岛素分泌指数(Homa-β)表示基础胰岛素分泌功能[6]:Homa-β = [20 × FINS(mU/L)]/[FBG(mmol/L) − 3.5];胰岛素抵抗指数(Homa-IR)表示机体对胰岛素的抵抗程度:Homa-IR = FBG(mmol/L) × FINS(mU/L)/22.5;胰岛素敏感指数(ISI)表示胰岛素的敏感性:ISI = − In[FBG(mmol/L) × FINS(mU/L)]。其中 FINS 为空腹胰岛素,FBG 为空腹血糖。

1.2.3　指标检测方法　　血糖采用葡萄糖氧化酶法,血浆胰岛素采用放免法(中国原子能科学研究院试剂盒),血浆游离脂肪酸、甘油三酯、总胆固醇酯采用酶法(RANDOX 公司试剂盒)测定。

1.3　统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 11.5 统计软件进行分析。所有数据进行正态性和方差齐性检验,Homa-β 及 AIR_{0-10} 因非正态分布,统计时均经对数转化后进行分析。

2　结果

2.1　大鼠基础资料水平比较

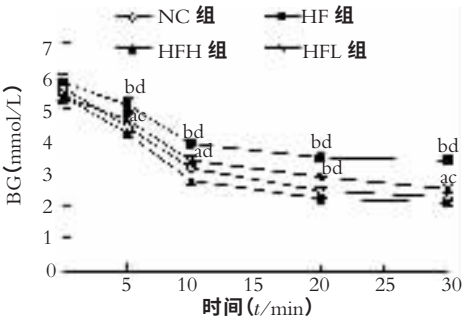
实验末,HF 组游离脂肪酸(FFA)、甘油三酯(TG)、总胆固醇脂(TC)明显高于 NC、HFL、HFH 组($P < 0.01$)。FFA 在 NC、HFH、HFL 组间差异无统计学意义($P > 0.05$);HFH 组 TC 明显低于 NC 组($P < 0.05$)和 HFL 组($P < 0.01$);HF 组大鼠 LI 明显高于 NC、HFL、HFH 组($P < 0.01$),HFL 组则明显高于 HFH 组($P < 0.05$);FBG 和 FINS 在各组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2　IVGTT 实验中大鼠血浆 BG、INS 水平的变化

葡萄糖刺激后,各组大鼠 BG 均在 1 min 达高峰,NC 组和 HFH 组上升幅度较 HF 组和 HFL 组高($P < 0.05$),2 min 后下降幅度也较大($P < 0.05$,表 2);葡萄糖刺激后,NC 组和 HFH 组 INS 水平快速增加,3 min 达高峰,较基础值升高 7 ~ 8 倍以上,其高峰明显高于 HFL 组及 HF 组($P < 0.01$),此后迅速下降,10 min 后接近基础水平(表 2)。

2.3　ITT 实验中大鼠血浆 BG 水平的变化

在 ITT 实验中,INS 处理后,NC 组与 HFH 组 BG 下降幅度差异无统计学意义($P > 0.05$),但 HFL 组和 HF 组 BG 下降幅度明显低于 NC 组与 HFH 组($P < 0.01$),HF 组最低(图 1)。



a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$,与 NC 组比较; c: $P < 0.05$, d: $P < 0.01$, 与 HFH 组比较

图 1　ITT 过程中 4 组大鼠血糖水平的变化

表 1　各组大鼠基础资料比较($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

组别	LI	BG(mmol/L)	INS(mU/L)	FFA(mmol/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)
NC 组	2.42 ± 0.01	4.78 ± 0.15	21.22 ± 0.66	0.61 ± 0.06	0.34 ± 0.02	1.30 ± 0.11
HF 组	2.61 ± 0.02^{b}	4.81 ± 0.14	22.89 ± 0.58	1.11 ± 0.07^{b}	0.78 ± 0.05^{b}	2.19 ± 0.13^{b}
HFH 组	2.32 ± 0.01^{c}	4.80 ± 0.14	19.95 ± 0.97	0.65 ± 0.05^{c}	0.44 ± 0.04^{bc}	1.15 ± 0.09^{ac}
HFL 组	2.48 ± 0.02^{cd}	4.79 ± 0.23	22.44 ± 0.57	0.68 ± 0.04^{c}	0.54 ± 0.02^{bcd}	1.48 ± 0.07^{ace}

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$,与 NC 组比较; c: $P < 0.01$, 与 HF 组比较; d: $P < 0.05$, e: $P < 0.01$, 与 HFH 组比较

表2 IVGTT 中各组大鼠在不同时间点血糖、胰岛素水平比较（$n=10$，$\bar{x}\pm s$）

组别	血糖(mmol/L)							
	0 min	1 min	2 min	3 min	4 min	5 min	8 min	10 min
NC 组	5.16±0.22	29.48±0.48	22.89±0.35	18.50±0.51	16.63±0.39	14.73±0.40	12.46±0.37	10.23±0.24
HF 组	5.73±0.21	24.69±0.65[ac]	23.60±0.79	21.18±0.42[ac]	18.71±0.42[ac]	16.54±0.30[ac]	14.19±0.36[ac]	12.12±0.14
HFH 组	5.51±0.16	28.63±0.56	22.13±0.42	18.58±0.55	16.42±0.41	14.73±0.33	12.67±0.21	10.73±0.16
HFL 组	5.65±0.17	25.50±0.43[ac]	24.65±0.50[ac]	21.08±0.46[ac]	18.73±0.50[ac]	16.37±0.28[ac]	14.15±0.31[ac]	12.05±0.25
组别	胰岛素(mU/L)							
	0 min	1 min	2 min	3 min	4 min	5 min	8 min	10 min
NC 组	21.21±0.99	68.04±2.31	148.23±3.24	166.13±3.63	156.82±3.66	113.91±4.18	96.01±3.39	42.71±1.71
HF 组	22.91±1.05	43.23±1.57[bd]	66.19±1.90[bd]	73.89±2.16[bd]	59.69±2.79[bd]	49.61±2.18[bd]	43.29±2.03[bd]	35.37±1.99
HFH 组	20.00±1.17	62.01±2.40	140.49±3.66	160.82±4.21	152.08±3.88	123.07±3.40	91.62±2.84	35.81±1.83
HFL 组	21.31±0.89	53.37±2.63[be]	93.99±3.24[bd]	110.29±4.65[bd]	85.71±2.34[bd]	67.89±2.86[bd]	54.09±4.21[bd]	35.87±1.90

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与 NC 组比较；c：$P<0.05$，d：$P<0.01$，与 HFH 组比较

2.4 各组间胰岛 β 细胞功能及敏感性指数值比较

HF 组与 HFL 组 Homa-IR 明显高于 NC 组（$P<0.01$）和 HFH 组（$P<0.05$）；HF 组 ISI 明显低于 HFH 和 NC 组（$P<0.05$）；IVGTT 实验中，HF 组 $AIR_{0\text{-}10}$ 明显低于 HFL 组（$P<0.05$）和 NC、HFH 组（$P<0.01$，表3）。

表3 各组间不同评价胰岛 β 细胞功能及敏感性指数值比较（$n=10$，$\bar{x}\pm s$）

组别	$AIR_{0\text{-}10}$	Homa-IR	Homa-β	ISI
NC 组	4.64±0.10	4.84±0.13	5.59±0.15	−4.68±0.15
HF 组	3.48±0.20[b]	5.62±0.19[b]	5.43±0.16	−4.84±0.09[a]
HFH 组	4.62±0.11[d]	4.95±0.14[c]	5.26±0.10	−4.70±0.19
HFL 组	4.02±0.15[e]	5.35±0.12[ae]	5.30±0.08	−4.78±0.14

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与 NC 组比较；c：$P<0.05$，d：$P<0.01$，与 HF 组比较；e：$P<0.05$，与 HFH 组比较

3 讨论

肥胖是多种疾病如2型糖尿病、血脂异常等的共同发病基础。而这些人群往往伴随有不同程度的胰岛 β 细胞功能受损和胰岛素抵抗（insulin kesistance，IR）。高脂饮食诱导的肥胖动物模型具有可靠、便捷、成本低、与人类肥胖相似的特点。长期高脂饮食导致血浆脂质水平增高，造成胰岛分泌功能异常和 IR，常被称为脂毒性作用。胰岛 β 细胞功能受损在早期主要表现为胰岛素急性分泌时相减弱或消失，其可直接导致餐后血糖增高，后者又反过来加重 IR 和 β 细胞功能损伤。

近年对胰升糖素样肽1（GLP-1）的研究展示了其具有众多的糖调节功能，并且 GLP-1 还能促进 β 细胞的再生和胰岛素第1相分泌的恢复[7]。Exendin-4 是 GLP-1 类似物，是一种含有39个氨基酸的多肽，与哺乳动物 GLP-1 的氨基酸序列53%同源[1]，具有相似的生物学作用。但 Exendin-4 的 C 端含有 GLP-1 所没有的9个氨基酸（即 PSSGAPPPS），不容易被肽链内切酶降解，对二肽基肽酶Ⅳ（DPP-Ⅳ）的清除有抵抗作用，故血浆 $t_{1/2}$ 更长，具有良好的临床应用前景。

本研究结果表明，SD 大鼠经高脂喂养16周后 LI、血浆 FFA、TG 和 TC 等较对照组明显增加，提示大鼠出现肥胖和脂代谢紊乱。高脂大鼠经 Exendin-4 处理后上述指标明显改善，尤其在高剂量（2 μg/kg）Exendin-4 处理组 LI 和 TC 明显低于正常对照组，这些结果提示高脂诱导的肥胖大鼠经 Exendin-4 2 μg/kg 处理6周后，肥胖和脂代谢紊乱得到明显改善。

应用 Homa 模型计算，高脂大鼠 Homa-IR 明显高于 NC 组，ISI 低于 NC 组，提示长期高脂饮食导致了 IR 和机体对胰岛素的敏感性下降。高脂大鼠经 Exendin-4 2 μg/kg 处理后，Homa-IR 明显降低；提示 Exendin-4 2 μg/kg 处理减轻了 IR，改善了机体对胰岛素的敏感性。但在本研究过程中，Homa-β 在各组间无统计学差别，可能与高脂饮食喂养对非糖尿病大鼠基础血糖、胰岛素影响不大有关。

随后我们对各组大鼠进行了 IVGTT 和 ITT 实验，高脂喂养16周的 HF 组大鼠，静脉注射葡萄糖0.5 g/kg 后，其1 min 时的血糖峰值明显低于 NC 组，血糖恢复时间明显迟于 NC 组；并且胰岛素释放实验结果显示其急性时相胰岛素反应明显低于对照组。于静脉注射人胰岛素 0.5 U/kg 后，在5、10、20、30 min 各时间点 HF 组血糖水平明显高于 NC 组，且其胰岛素敏感系数明显低于 NC 组。因此，上述实验结果初步提示 HF 组大鼠葡萄糖耐量低减，葡萄糖刺激的早期胰岛分泌功能减退以及胰岛素的作用障碍。高脂大鼠经 Exendin-4 处理后，IVGTT 和 ITT 指标明显改善，在剂量对比实验中 HFH 组比 HFL 组改善更为明显，上述实验与 NC 组已无明显差异。因此，可以考虑对于高脂饮食诱导糖脂代谢紊乱和胰岛 β 细胞功能受损的改善，Exendin-4 2 μg/kg 可能是一个有效的剂量。

总之，本组结果表明，Exendin-4 治疗减少了高脂诱导的肥胖大鼠体脂量，降低血浆脂质水平，并呈剂量依赖性趋势，且大剂量治疗改善了胰岛 β 细胞功能和

胰岛素敏感性。目前,人工合成的 Exendin-4 (Exenatide,AC2993)由美国 Lilly 公司和 Amylin 公司联合开发,是目前唯一完成新药注册前临床研究的 GLP-1 类似物。随着 Exenatide 用药剂量的确定及给药方式的进一步完善,可能将成为肥胖及其相关疾病治疗的新手段。

参考文献:

[1] Mager D E, Abernethy D R, Egan J M, *et al*. Exendin-4 pharmacodynamics: insights from the hyperglycemic clamp technique[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2004, 311(2): 830 - 835.
[2] Hansotia T, Maida A, Flock G, *et al*. Extrapancreatic incretin receptors modulate glucose homeostasis, body weight, and energy expenditure[J]. J Clin Invest, 2007, 117(1): 143 - 152.
[3] Degn K B, Brock B, Juhl C B, *et al*. Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia[J]. Diabetes, 2004, 53(9): 2397 - 2403.
[4] 李　媛, 王保芝, 岂春晓, 等. 一种新的肥胖大鼠模型的制备方法[J]. 河北医科大学学报, 2005, 26(4): 305 - 307.
[5] Weyer C, Tataranni P A, Bogardus C, *et al*. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development[J]. Diabetes Care, 2001, 24(1): 89 - 94.
[6] 杨叶虹, 庄　鹂, 方京冲, 等. 空腹血糖受损患者胰岛素抵抗状况的再评价[J]. 中国临床医学, 2007, 14(2): 240 - 241.
[7] Knauf C, Cani P D, Perrin C, *et al*. Brain glucagon-like peptide-1 increases insulin secretion and muscle insulin resistance to favor hepatic glycogen storage[J]. J Clin Invest, 2005, 115(12): 3554 - 3563.

(编辑　张　维)

文章编号:1000-5404(2009)02-0123-01

个案与短篇

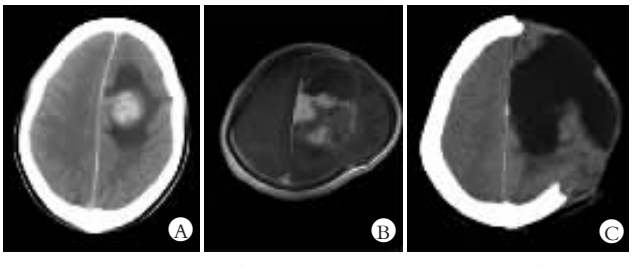
幕上中枢神经原始神经外胚层瘤误诊脑血管畸形 1 例

黄　毅[1],黄　旭[2],崔高宇[1],冯　华[1]　([1]第三军医大学西南医院神经外科,全军神经系统疾病微创诊治专科中心,重庆 400038;[2]万州中西医结合医院神经外科,重庆 404000)

原始神经外胚层瘤(primitive neuroectodermal tumor, PNET)是一组起源于神经嵴胚胎残留的高度恶性肿瘤,位于颅内幕上原始神经,极为罕见[1]。现将我院误诊 1 例报告如下。

1　临床资料

患者,男性,35 岁,因头痛、右侧肢体麻木、乏力伴呕吐 1 d 入我院诊治,就诊过程中患者逐渐出现昏迷。查体:昏迷状,双侧瞳孔不等大,对光反射消失,颈软,右侧肢体未见活动,双侧 Babinski's 征阳性,余阴性。行急诊头颅 CT 检查示:左侧额顶叶脑内血肿,周围水肿明显,中线右偏(图 1A)。于全麻下行左额顶叶血肿清除、去骨瓣减压术,术中沿脑沟打开皮层,于皮层下 1.5 cm 进入血肿腔,大量暗红色未凝血及少许血凝块涌出,在显微镜下清除血肿,约 80 ml,未见实质性肿瘤组织。术后取血肿周围组织送检病理,结果示左额顶叶脑血管畸形。术后行 CTA、全脑血管造影检查未见明显异常。术后 70 d 左右患者出现头部昏痛及术区减压窗膨隆,行头部 CT 检查发现"左侧额顶叶占位病变",故再入本院治疗。MRI 示左侧额颞顶部颅骨缺损,左侧额顶叶见大片状混杂信号影,中心成短 T_1、短 T_2 信号影,增强扫描可见明显片团状强化表现,中线结构向右移位(图 1B),考虑可能为肿瘤占位。入院第 2 天在全麻下行手术治疗,术中见左额顶叶局部组织呈灰黄色,与正常脑组织分界欠清楚,术中超声示囊实混杂回声。穿刺病变囊性部位,释放黄色囊液约 50 ml。在游离病变组织过程中见病变内侧与大脑镰紧密黏连,其供血主要来自大脑镰,显微镜下达肿瘤全切(图 1C)。术后病检见瘤细胞成分及形态、大小多样:细胞质丰富,淡染或核大深染,可见核分裂相,部分有双核,瘤细胞呈团或散在排列、成片紧密排列、围绕血管排列。间质血管丰富,呈裂隙状,部分血管扩张、出血。免疫组化染色:GFAP 2 次均强阳性,Vim 强阳性,NF 部分阳性,CD99 阴性,EMA 2 次均阴性,CK 阴性,HMB45 阴性,CD68 阴性,Syn 阴性,S-100 阴性,Des 阴性,SMA 阴性,CK8/18 阴性。最终确诊为左额顶叶中枢神经系统 PNET。



A: 第 1 次术前头颅 CT 表现; B: 第 2 次术前头颅 MRI 表现; C: 第 2 次术后头颅 CT 表现

图 1　幕上中枢神经原始神经外胚层瘤的影像表现

2　讨论

PNET 是发生于幕上的胚胎性肿瘤,由未分化或分化差的神经上皮(具有向神经元、星形细胞、室管膜细胞、肌肉或黑色素细胞方向分化的能力)构成。1993 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类中首次将 PNET 列入胚胎性肿瘤。2000 年 WHO 中枢神

(下转 135 页)

作者简介:黄　毅,男,四川省大竹县人,硕士,医师,主要从事神经外科基础与临床方面的研究。电话:(023)68773071
通信作者:冯　华,E-mail:Fenghua888@yahoo.com.cn
收稿日期:2008-08-20;修回日期:2008-10-22