论著

文章编号:1000-5404(2012)16-1672-05

联合 BOLD 和 DECS 技术脑功能区定位辅助语言相关区脑肿瘤手术的应用

马 辉[1],黄 伟[2],孙胜玉[2],夏鹤春[2],孙晓川[1] (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院神经外科[1];750004 银川,宁夏医科大学附属医院神经外科[2])

[摘要] **目的** 利用 BOLD 和 DECS 技术进行语言功能区定位,实现语言功能区保护下肿瘤的最大程度切除。**方法** 对 15 例语言相关功能区脑肿瘤患者,利用血氧依赖功能磁共振(BOLD-fMRI)技术和(或)术中唤醒麻醉下皮层直接电刺激(DECS)定位技术进行脑语言功能区定位;对所获定位资料进行个体化评估,术中辅助保护语言功能区,在神经导航指引下切除肿瘤。**结果** 15 例患者成功获取了术前 BOLD 语言区图像,评估后其中 6 例患者实现了术前 BOLD 和术中 DECS 技术联合定位语言功能区。全组病例在保护语言区条件下病变全切除 10 例,次全切除 3 例,大部分切除 2 例。术后语言功能明显改善 6 例,无变化 5 例,短暂性感觉性失语 2 例,语言功能障碍明显加重 2 例。**结论** 术前 BOLD-fMRI 结合术中唤醒麻醉下皮层电刺激的方法可客观定位脑语言功能区,导航辅助保护语言功能区条件下切除肿瘤,在保护语言功能的同时最大化切除肿瘤组织,提高患者术后生活质量。

[关键词] 语言功能区;脑功能定位;脑肿瘤

[中图法分类号] R338.25;R651.11;R741.044 [文献标志码] A

Functional brain mapping with BOLD and DECS in surgical treatment of brain tumors in language areas

Ma Hui[1], Huang Wei[2], Sun Shengyu[2], Xia Hechun[2], Sun Xiaochuan[1] ([1]Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; [2]Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Nigxia Hui Autonomous Region, 750004, China)

[**Abstract**] **Objective** To study the application of cortical mapping methods of blood oxygen level-dependent-magnetic resonance imaging (BOLD-MRI) for preoperative localization of language areas and intraoperative direct electrical cortical stimulation (DECS) of language areas in awake anesthesia in assisting to remove brain tumors in language areas. **Methods** Cortical mapping data of language areas was collected from 15 patients with brain tumors in language areas by BOLD-MRI and/or intraoperative DECS in awake anesthesia, and the data combined with neuronavigation assisted-microscopy were applied for the removal of brain tumors in language areas. **Results** The images of language areas were successfully obtained from the 15 patients by preoperative BOLD-MRI, and after evaluation the language areas were localized by both preoperative BOLD and intraoperative DECS in 6 patients. There were total resection in 10 patients, subtotal resection in 3 patients and partial resection in 2 patients based on the protection of language areas. After the operation, there were 6 patients with significantly improved language function, 5 patients with unchanged language function, 2 patients with transient sensory aphasia and 2 patients with deteriorated language function. **Conclusion** Functional cortical mapping including preoperative BOLD-MRI and intraoperative DECS has a good clinical value for the localization of language areas. It can increase the extent of tumor resection without impairing the language area, reduce postoperative morbidity, and improve the life quality of the patients with brain tumor.

[**Key words**] language areas; functional cortical mapping; brain tumor

Supported by the Natural Science Foundation of Ningxia (NZ08121). Corresponding author: Sun Xiaochuan, E-mail:sunxch1445@gmail.com

[基金项目] 宁夏自然科学基金(NZ08121)

[通信作者] 孙晓川,E-mail:sunxch1445@gmail.com

脑功能区分布的广泛性、复杂性及个体化差异,决定着任何盲目的扩大切除都可能造成脑功能区被破坏[1]。脑功能区肿瘤发病率占颅内肿瘤的33.30%~58.60%[2],保护患者神经功能的同时尽可能多的切除肿瘤是其治疗的关键。传统手术依赖的脑功能区定位方法是基于百年前Brodmann's的脑解剖形态学层面[3],如今学者认识到术中识别脑功能区时存在着解剖结构变形、移位、个体化病例差异以及术者的主观判断等因素限制,客观精确地脑功能定位和保护存在困难,尤其是语言相关区的功能保护。语言是人类社会能力的功能基础,语言功能的缺失将严重影响患者的生活质量;研究[4]表明,在邻近语言区的脑肿瘤切除术后,患者出现失语及语言功能损害的概率为38%。随着科技的发展,包括血氧依赖功能磁共振(blood oxygenation level dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)、正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)和直接皮层电刺激(direct electrical cortical stimulation, DECS)神经电生理等技术逐渐成为脑功能区定位的良好方法,其应用使语言相关区脑肿瘤手术治疗的功能保护取得了更好的结果[5]。

2008年12月至2011年12月,我们应用BOLD-fMRI结合术中唤醒麻醉下DECS获得功能制图资料定位语言功能区,导航辅助保护语言功能区条件下切除肿瘤,结果在保护语言功能的同时最大化切除了肿瘤组织,提高了患者术后的生活质量。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2008年12月至2011年12月重庆医科大学附属第一医院收治的语言相关功能区脑肿瘤患者15例,入选条件为听力正常,母语为汉语,简易智力检查量表评定认知功能正常,排除精神障碍及全身器质性疾病者;肿瘤位于优势半球的额叶及颞顶叶近语言功能区如运动性语言区(broca区)或理解性语言区(wernicke区),选择的部分病例存在语言功能障碍及相关病史;爱丁堡利手评分量表[6]判断2例女性患者为左利手,经计算偏侧化指数(LI)证实患者右侧为优势半球且病变位于右侧额叶,其余患者均为右利手。其中男性9例,女性6例,年龄35~65岁(平均46岁)。采用西部失语症检查表[7](中文翻译量表)进行语言功能测试,10例语言功能正常,5例不同程度的语言功能障碍,无运动性失语患者。均具有执行BOLD-fMRI刺激任务的能力,实验前由语言治疗师进行语言任务培训及心理疏导。

1.2 BOLD-fMRI皮层功能定位方法

1.2.1 BOLD-fMRI语言区定位 实验采用组块设计,患者根据语音提示完成刺激期任务。其中采用朗读任务激活broca区;磁共振语音辅助设备播放由E-prime软件编写的汉语语段理解任务激活wernicke区。选择合适的患者沟通、培训保证按照指令完成语言任务,扫描过程中要求佩戴防磁耳机减少磁共振扫描噪音影响,避免头动及上下肢的活动以减少运动区的激活对图像采集的干扰。

1.2.2 扫描仪器及参数 均用美国GE公司Signa Excite HD 3.0 T磁共振成像系统,正交线圈。本实验先行常规MRI检查,全脑三维(3D)T_1加权扫描后行BOLD-fMRI检查,常规MRI参数为梯度场40 mT/m,切换率200 mT/ms扫描,层厚1.4 mm,视野(FOV)240 mm×240 mm。BOLD-fMRI扫描采用回波平面成像(EPI)序列,相关参数为层厚4 mm,层间距10 mm,TR 3 000 ms,TE 35 ms,激励次数(NEX)1,反转角900,FOV 240 mm×240 mm,扫描时间324 s,去除前24 s扫描的数据以避免干扰。

1.2.3 扫描后评价 观察患者扫描期间按照指令完成任务的情况,有无头动及四肢活动。利用以色列特拉维夫大学脑成像中心提供的评价量表,询问患者头动、走神与不适现象,是否按语音提示完成任务,询问段落理解任务时播放的语段大致意思,以确定患者按要求执行以确保图像效果与BOLD-fMRI定位功能区的准确性与单纯性[8]。

1.2.4 数据处理及统计学分析 实验采集的数据离线处理,采用国际神经科学领域通用的SPM2软件在MATLAB平台下进行后处理。经过配准、空间标准化、平滑处理将数据编码后,利用Talairach软件与Xjview8软件进行精确定位,将功能像叠加在解剖像上,对所获数据进行t检验。利用时间信号曲线计算、判断激活脑区与语言任务的相关性,利用Xjview8计算各个脑区与脑叶的激活体素并根据功能偏侧化指数(LI)[9]确定优势半球。

1.2.5 图像融合 将离线处理好的功能像与结构相图像经配准后输入神经导航工作站,描记肿瘤边界,以生成显示激活的broca或wernicke区与肿瘤的三维关系;并利用工作站测量激活的感兴趣区域(ROI)如broca或wernicke区与肿瘤病变之间的距离并分析[10]。

1.3 唤醒麻醉直接电刺激皮层功能制图方法

1.3.1 术前评估及准备 根据Bold-fMRI检查得到患者个体化语言功能区的信息,制定术前计划,评估患者身体状况并进行神经心理测试,选取有术中唤醒皮层电刺激定位语言功能区指征的患者进行术中唤醒前准备。患者签署知情同意书后,由麻醉师对患者进行麻醉前的评估及准备,交代术中唤醒下语言任务的交流细节,对术中将要呈现给患者的图片信息等进行术前确认[11]。

1.3.2 术中唤醒及手术操作 根据患者肿瘤所在位置确定体位,通常采取侧卧位,Mayfield头架固定头部。使用短效异丙酚和瑞芬太尼全身麻醉,置入喉罩,术中持续靶控输注异丙酚

3~6 μg/ml、瑞芬太尼 4~6 ng/ml。手术开始时给予 0.375% 罗哌卡因和 1% 利多卡因的混合液 20~40 ml 作全层头皮局部浸润麻醉。利用神经导航系统定位肿瘤及术前激活的语言功能区体表投影,设计皮瓣,在微创的前提下尽可能地暴露肿瘤相关的语言功能区皮层以进行皮层电刺激,利用消毒灭菌后的小纸片(大小约 5 mm×5 mm)以备用于标记皮层上的激活位点。待硬膜剪开,相关皮层暴露,患者生命特征稳定时,逐步减少麻醉药剂量,患者清醒后由语言治疗师及麻醉师对患者的清醒程度及生命特征进行评分以确定患者能够进行唤醒下语言功能测试。

1.3.3 术中唤醒下 DECS 定位语言功能区 DECS 利用皮层电刺激器及相关的监护设备(Inomed, Germany),相关参数为双相方波脉冲、频率 60 Hz、电流 1~16 mA,电刺激持续为时间 6 s,电流以 1 mA 增长,语言区的电刺激采用电流 4~10 mA。语言区的相关皮层均进行电刺激,包括计划将要切除的皮层;电刺激由同一手术组完成,由具有神经电生理经验的高年资医师执行电刺激。在皮层刺激的同时,患者按术前培训的语言任务执行计数及图片命名任务以定位 broca 区或 wernicke 区;当患者出现言语中断、命名不能、构音障碍时,认为所刺激的为语言相关功能区皮层用消毒纸片做皮层标记[12]。

1.3.4 肿瘤切除与语言功能区皮层保护 在 DECS 定位语言功能区后,以安全距离 10 mm 保护定位的语言功能区[13];在神经导航辅助下显微及根据术中冰冻病理结果确定肿瘤边界,尽可能多地切除肿瘤。

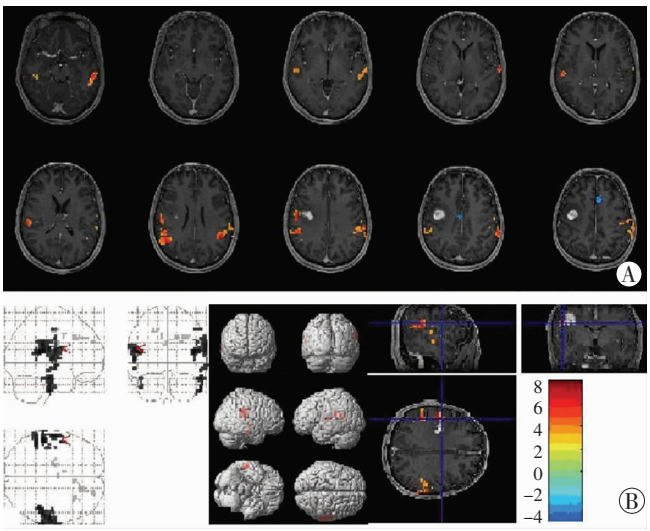
2 结果

2.1 术前 BOLD-fMRI 定位语言功能区结果

选择每个体素的面积为 2 mm×2 mm,将后处理完毕后的激活图利用 Xjview8 软件计算各个脑叶及皮层的激活体素,计算 LI,除 2 例为左利手右侧为优势半球外(LI≤-0.10),余 13 位患者均为右利手左侧优势半球(LI≥0.10)。选择 broca 区(左侧额下回后部)与 wernicke 区(左侧颞上回后部)以及右侧大脑相对应的区域作为 ROI。在朗读任务下可见左侧额下回(BA44、45)激活明显,同时可见运动区的激活;在段落理解任务激活左侧颞上回后部(BA22)的同时,左右侧大脑对应的听觉语言区也有明显激活。此外双侧顶下小叶(BA39、40)、双侧岛叶前部(BAl3)、双侧丘脑、基底节区及小脑上部也有部分激活。激活图像清楚地显示了语言功能区肿瘤与相邻近 broca 区与 wernicke 区的关系,为个体化的术前评估与手术入路设计提供了依据(图 1、2)。

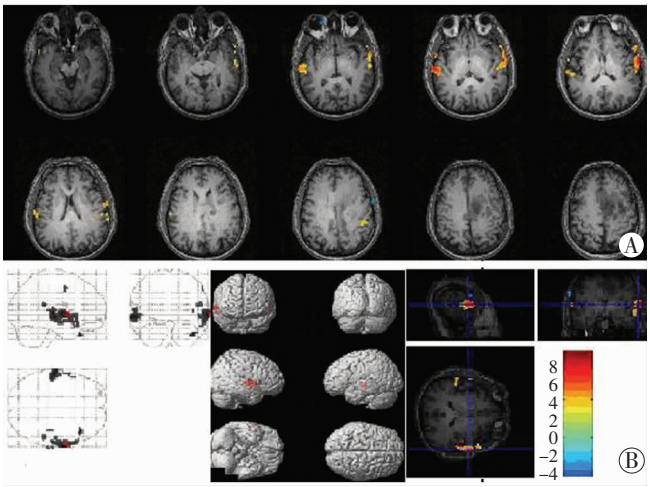
2.2 术前 BOLD-fMRI 定位语言功能区与术中皮层电刺激位点的相关性

利用神经导航系统将术前定位的语言功能区可以比较精确的与术中唤醒下皮层电刺激确定的语言功能区位点进行对比,比较两者是否具有一致性。全组中评估后选择 6 例患者实现了术中唤醒 DECS,术中唤醒满意,患者配合良好,术中采用了计数及图片命名任务,患者在 DECS 刺激到语言区时出现了言语中断、言语迟缓、理解障碍等表现。术中证实 fMRI 定位语言功能区与术中皮层电刺激阳性点基本一致。



A: FA 图像;B:SPM 处理后图像

图 1 右侧 broca 区海绵状血管瘤术前朗读任务激活运动性语言区

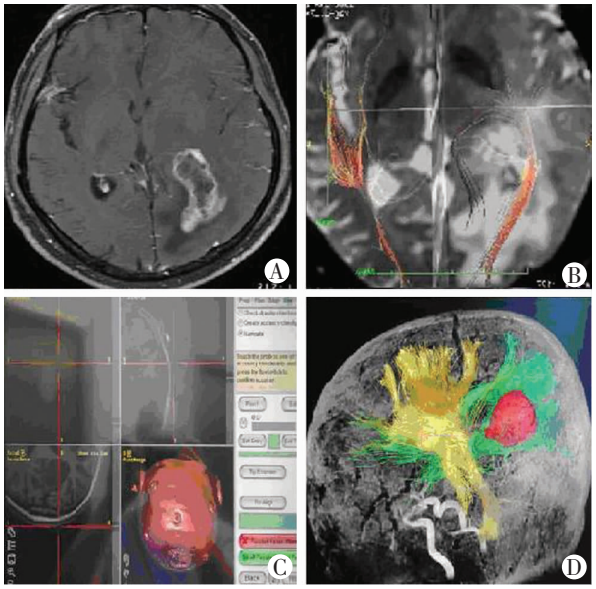


A: FA 图像; B:SPM 处理后图像

图 2 左顶胶质瘤术前语段理解任务激活 wernicke 区

2.3 手术效果及术后随访

在神经导航辅助显微下依照三维重建的影像保护语言功能区及传导束,并根据术中冰冻病理结果确定肿瘤边界,尽可能多地切除肿瘤。其语言相关区星形细胞瘤影像表现及三维重建图像见图 3。病变全切除 10 例,次全切除 3 例,大部分切除 2 例。术后语言功能明显改善 6 例,无变化 5 例,短暂性感觉性失语 2 例,明显语言功能障碍 2 例(此 2 例患者术后 3 个月再次行 fMRI 定位语言功能区可见功能区重塑、语言功能改善)。



A:T_1序列增强肿瘤强化;B:T_2序列与传导束功能图像融合;C:术中导航辅助保护功能区;D:功能图像三维重建

图 3　语言相关区星形细胞瘤Ⅱ~Ⅲ级

3　讨论

研究表明,肿瘤切除的范围是影响脑肿瘤(如胶质瘤)患者预后的主要因素[14]。外科治疗脑肿瘤的最大目标是最大限度地切除肿瘤组织以减轻症状、延长生存期并提供准确的组织学和分子生物学诊断,同时尽可能地减少对感觉、运动、语言和认知功能的损害[8]。手术切除累及语言相关区病变的过程中,准确识别肿瘤周围的正常功能组织非常困难;最大限度地切除与术后最小的语言功能障碍之间的平衡很难把握。脑功能定位辅助语言功能区手术的应用,可以使神经外科医师比较精确地了解肿瘤与语言功能区之间的空间关系。

脑功能定位的方法很多,如无创的 BOLD-fMRI、脑磁图(MEG)、正电子发射计算机断层扫描(PET)技术,以及有创的 DECS 和 Wada 试验。虽然,目前 DECS 仍是脑功能制图的金标准[9],但临床应用 DECS 进行语言区定位时需要相当高的技术和团队协作要求,风险较高;而应用无创技术(如 BOLD-fMRI)相比则安全、方便。BOLD-fMRI 成像技术的原理是患者在按照指令执行任务时相关的功能区神经细胞的激活,局部血容量增加[15],通过检测神经元活动时引起相关的脑灌注改变而进行脑功能区定位成像。研究表明,BOLD-fMRI 具有良好的时间与空间分辨率和术前定位多项任务的能力,语言区(包括额叶及侧裂周围语言区)存在一致的任务相关的激活[16],其作为语言功能区的定位方法被日益广泛的应用。MEG、PET 则因为设备、检查昂贵,相对应用受限。在不同的医院条件下,应该灵活的采用某种(或几种)方法来定位语言功能区。针对本院情况,我们全组病例都使用 BOLD-fMRI技术术前脑功能定位,仅对其中少量合适患者评估后联合 DECS 进行了脑功能皮层定位。

在目前的 BOLD-fMRI 定位语言功能区的研究中,采用何种语言刺激模式并能够可靠地检测语言区仍然是一个悬而未决的问题。语言功能区结构及生理非常复杂,包括运动语言功能区、听觉语言功能区、视觉语言功能区、书写语言功能区。wernicke 区的主要功能是语义的加工与形象化,broca 区则涉及句法的加工。有学者认为,wernicke 区是语义加工系统的一部分,就像是一部词汇发声与拼写的词典;broca 区被认为是说话中枢,但是我们在临床上发现,涉及 broca 区的肿瘤患者并不总是会出现运动性失语,broca 区被认为是参与了句法的加工和短期的词汇记忆。而在大多数听力理解的任务中可以见到角回的激活,利用术中唤醒下皮层电刺激进行的相关语言功能区的研究也证明语言区的复杂性[17]。由于患者不同的文化程度、复杂的心理及压力、脑肿瘤对语言功能的影响,即使经过严格的扫描前训练,让患者完成相对复杂的语言刺激任务几乎是不可能的。所以我们采用了朗读任务来激活运动性语言区(broca),训练患者朗读汉语诗句的任务来激活运动性语言区,利用语段的听力材料传达给患者理解以、激活理解性语言区(wernicke),语段通常为 20~25 个词汇,于刺激期的 30 s 内播放,该模式的成像模式稳定且易于临床定位语言功能区使用。图像后处理发现,其具有较好的激活效果,且易于临床操作,而且对相关辅助刺激设备的要求相对较低。

虽然 BOLD-fMRI 脑功能制图广泛应用在神经外科临床,但仍需要大样本、多中心的临床研究,必要时需要用 DECS 来验证 BOLD-fMRI 定位语言功能区的敏感性与可靠性。国外学者在 5 例左侧颞上回病变的手术中发现语言 BOLD-fMRI 与皮质电刺激结果相符[11];应用图片命名、词语联想及句子理解对 13 例癫痫患者进行语言 BOLD-fMRI 与术中皮质电刺激比较,发现 BOLD-fMRI 的敏感性 38%~100%,特异性 60%左右,不同个体、不同任务、不同分析域值的结果各不相同[11]。我们对 6 例合适患者评估后进行 DECS 脑功能皮层定位,术中定位结果与 BOLD-fMRI 直观基本一致,但差异性也必然存在。两者之间存在着一定的相关性:①术前 BOLD-fMRI 所激活的语言区域能够包

括DECS发现的大部分阳性区域,我们的尝试也发现前者所激活的范围及位点数量都大于后者确定的语言区,这意味着BOLD-fMRI定位的语言区假阳性率偏高。另外,唤醒下DECS的患者术中只暴露了有限的皮层,因此不可能定位全部的语言功能区,因此有可能出现假阴性[18]。②同时,术前采用BOLD-fMRI任务,可以个性化评估手术入路及制定手术计划,这为术中DECS缩小了电刺激范围和麻醉唤醒过程的时间,BOLD-fMRI的假阳性率偏高也无疑是为DECS提供了"便利"、使其探索性的电刺激范围减少。至于BOLD-fMRI与DECS激活范围具有明显的差异性问题,我们认为可能性在于:①患者所处的两种功能制图的环境背景有着本质的区别,相对于术前清醒状态的BOLD-fMRI脑功能制图,术中被唤醒时,清醒程度、理解力和配合度上都存在着本质的差异性。②刺激任务的实施过程存在着一定的差异,术前BOLD-fMRI脑功能制图的组块设计模式是静息期与任务期交替进行;而术中电刺激脑功能制图是利用抑制性刺激皮质来寻找患者阳性位点;两者在时间的严格性及规律性上截然不同,也就形成了不同功能区激活制图资料[19]。③刺激任务本身也存在差异,相对于DECS单纯的命名任务来说,术前BOLD-fMRI所采用的任务模式包括理解、记忆等因素。这些差异的存在是激活的功能区域有所不同的问题所在。这样,在术前应用BOLD-fMRI定位语言功能区就受到了一定的限制,完全替代DECS仍需要大量资料做依据[20]。

本课题组15例语言相关功能区脑肿瘤患者应用BOLD-fMRI和(或)DECS脑功能定位技术,借助神经导航将皮层功能定位信息直观的在术中体现出来,肿瘤全切除率明显提高,同时术后语言功能在现有条件下做到了尽量地保护,一定程度地实现了保护语言功能的同时最大化切除肿瘤组织的目的。脑功能定位辅助外科切除功能区肿瘤,可能会成为未来微创神经外科的手段,技术的应用可望提高患者术后的预后和生活质量。

参考文献:

[1] Abrahams S, Goldstein L H, Simmons A, *et al*. Functional magnetic resonance imaging of verbal fluency and confrontation naming using compressed image acquisition to permit overt responses [J]. Hum Brain Mapp, 2003, 20(1): 29-40.

[2] 吴南, 谢兵, 张久权, 等. fMRI功能导航下切除汉语运动性语言区附近病变[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2010, 36(1):34-38.

[3] Bookheimer S. Pre-surgical language mapping with functional magnetic resonance imaging[J]. Neuropsychol Rev, 2007, 17(2): 145-155.

[4] 仪晓立, 江涛, 吴陈兴, 等. 功能区胶质瘤手术前后语言功能皮质的变化: 附8例分析[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2009, 14(1): 3-5.

[5] Majos A, Tybor K, Stefanczyk L, *et al*. Cortical mapping by functional magnetic resonance imaging in patients with brain tumors[J]. Eur Radiol, 2005, 15(6): 1148-1158.

[6] Mineo J F, Bordron A, Baroncini M, *et al*. Prognosis factors of survival time in patients with glioblastoma multiforme: a multivariate analysis of 340 patients[J]. Acta Neurochir (Wien), 2007, 149(3): 245-252.

[7] 仪晓立, 戴建平, 陈绪珠, 等. 术前功能磁共振成像在脑胶质瘤患者语言功能区定位中的应用[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(Suppl): 22-25.

[8] Stippich C, Rapps N, Dreyhaupt J, *et al*. Localizing and lateralizing language in patients with brain tumors: feasibility of routine preoperative functional MR imaging in 81 consecutive patients[J]. Radiology, 2007, 243(3): 828-836.

[9] Gupta D K, Chandra P S, Ojha B K, *et al*. Awake craniotomy versus surgery under general anesthesia for resection of intrinsic lesions of eloquent cortex—a prospective randomised study[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2007, 109(4): 335-343.

[10] 魏新华, 江新青, 李长江, 等. 低级别胶质瘤术前语言功能区的fMRI研究[J]. 医学影像学杂志, 2009, 19(8): 937-940.

[11] Tharin S, Golby A. Functional brain mapping and its applications to neurosurgery[J]. Neurosurgery, 2007, 60(4 Suppl 2): 185-202.

[12] Birn R M, Cox R W, Bandettini P A. Experimental designs and processing strategies for fMRI studies involving overt verbal responses [J]. Neuroimage, 2004, 23(3): 1046-1058.

[13] 高万军, 张云亭, 张敬, 等. 手术前、后采用Bold-fMRI与DTI融合技术对比观察脑瘤累及初级皮层运动区[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(1): 46-49.

[14] Stancanello J, Cavedon C, Francescon P, *et al*. BOLD fMRI integration into radiosurgery treatment planning of cerebral vascular malformations[J]. Med Phys, 2007, 34(4): 1176-1184.

[15] 李传明, 王健, 余琼武, 等. 屈光参差性弱视Brodmann17、18、19区的功能磁共振研究[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(9): 987-989.

[16] Maldjian J A, Laurienti P J, Kraft R A, *et al*. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets[J]. Neuroimage, 2003, 19(3): 1233-1239.

[17] Bizzi A, Blasi V, Falini A, *et al*. Presurgical functional MR imaging of language and motor functions: validation with intraoperative electrocortical mapping[J]. Radiology, 2008, 248(2): 579-589.

[18] 魏淼, 王晓怡, 吴陈兴, 等. 正常志愿者与2例累及Wernicke语言区胶质瘤患者听觉语义判断任务的功能磁共振研究[J]. 中国医学影像技术, 2008, 24(1): 23-26.

[19] 陈增爱, 许建荣, 路青, 等. 弥散张量成像和BOLD-fMRI在后视觉通路病变的联合应用研究[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(20): 1870-1873.

[20] Bogomolny D L, Petrovich N M, Hou B L, *et al*. Functional MRI in the brain tumor patient[J]. Top Magn Reson Imaging, 2004, 15(1): 325-335.

(**收稿**:2012-04-04;**修回**:2012-05-15)

(编辑 王小寒)