

·临床观察与报道·

睾丸肾上腺残余肿瘤的临床病理特点

卢晓芳¹, 王 竹², 龙玲莉³, 杨 峥^{1*}

(1.中山大学附属第一医院病理科, 广东 广州 510080; 2.中山大学附属第一医院超声科, 广东 广州 510080;

3.中山大学附属第一医院转化医学中心, 广东 广州 510080)

摘 要:【目的】睾丸肾上腺残余肿瘤(TART)是睾丸少见良性肿瘤,因其罕见常易误诊为睾丸间质细胞瘤等其他肿瘤,是临床诊断难点。本研究收集并总结了13例TART的病理临床特点,目的是提高对该病的认识和临床诊断水平。【方法】收集中山大学附属第一医院2009–2014年间13例确诊的TART病例,通过回顾影像学资料和病理组织学特点、免疫组化染色、结合临床症状预后分析,归纳TART的临床病理特点。【结果】13例TART患者均为男性,平均年龄12.15岁,临床均表现为肾上腺皮质综合症(CAH),双侧睾丸同时发病。B超检查显示双侧睾丸均为孤立性病灶,病变位于睾丸网或围绕睾丸纵隔生长。病变形态多样,边界清楚,无包膜,以低回声为主,部分病灶内血供丰富。肿瘤大小0.2~4 cm,平均1.1 cm。组织学检查显示睾丸肿瘤形态类似于肾上腺皮质,瘤细胞胞质丰富红染,核居中,可见小核仁,但核分裂像少见,未见病理性核分裂像。肿瘤与周围组织分界清,未见邻近组织和血管侵犯。免疫组化染色显示肿瘤细胞弥漫表达波形蛋白和抑制素 α ,但均不表达神经内分泌标记,Ki-67指数小于1%。13例患者均行手术完整剔除肿瘤,术后随访3月~6年,无肿瘤复发。【结论】TART常与CAH伴发,肿瘤具有肾上腺皮质特征。对CAH患者行睾丸超声检查有助于早期发现肿瘤,及时挽救睾丸功能。TART手术切除预后良好,无需术后辅助治疗。

关键词: 睾丸肿瘤; 睾丸肾上腺残余肿瘤; 临床病理特征; 诊断; 预后

中图分类号: R737.21

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2015)06-0949-07

Clinicopathological Features of Testicular Adrenal Gland Remnant Tumor

LU Xiao-fang¹, WANG Zhu², LONG Ling-li³, YANG Zheng^{1*}

(1.Department of Pathology, The First Affiliated Hospital Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2.Department of Medical Ultrasonics, The First Affiliated Hospital Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 3.Center of Translational Medicine, The First Affiliated Hospital Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Corresponding to: YANG Zheng; E-mail: yangzh25@mail.sysu.edu.cn

Abstract: 【Objective】 Testicular adrenal gland remnant tumor (TART) is a rare benign tumor of testis, and frequently associated with congenital adrenal hyperplasia (CAH). It was firstly described by Wilkins in 1940. So far, only a few cases have been reported in the worldwide. But the histogenesis and pathogenesis of this lesion are still unknown. Due to its rarity, the diagnosis of this lesion is a challenge for clinician and pathologists. This study summarized the clinicopathological characteristics of 13 cases of TART for better understanding this rare disease. 【Methods】 The clinical data and histological slides of archived 13 TART patients were collected in the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University during the period of 2009-2014. The radiological and histological features of lesions, as well as their clinical manifestation and prognosis, were analyzed retrospectively. 【Results】 All 13 cases derived from the male patients with CAH. The average age was 12.15 years old (range 5–28 years). All of cases were bilateral testicular lesions with solitary nodule in each testis, locating in rete testis or around the mediastinum testis. Ultrasonic examination revealed that all testicular lesions were irregular in shape, measuring 0.2–4.0 cm (mean 1.1 cm), with hypoechogenic. Histological examination showed that the tumor cells in testicular lesion looked like the histological features of adrenal cortex, with abundant eosinophilic cytoplasm and inconspicuous nuclei. But there were rare mitotic figures and no necrosis observed in tumors. Immunohistochemical staining revealed that the tumor cells were diffusely positive to vimentin and inhibin- α , but negative for neuroendocrine markers, such

收稿日期: 2015-09-01

作者简介: 卢晓芳, 医学硕士, 技师, E-mail: zdluxiaofang2003@163.com; * 杨峥, 通信作者, 博士, 讲师, E-mail: yangzh25@mail.sysu.edu.cn

as chromograin A, synaptophysin and NSE. All patients were performed surgical excision of testicular lesion without postoperative adjuvant treatment. The prognosis of all patients was very well and there was no evidence of tumor recurrence during the follow-up period of 6 months to 6 years. 【Conclusion】 TART is a rare tumor of the testis, and frequently associated with CAH. The ultrasonic examination for CAH patients is helpful for the clinician to detect the testicular lesion in the early phase of disease and give an appropriate management in time, and importantly, rescuing the normal function of involved testis.

Key words: testicular tumor; testicular adrenal rests tumor; clinicopathological features; diagnosis; prognosis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2015, 36(6):949-954]

睾丸肾上腺残余肿瘤 (testicular adrenal rests tumor, TART) 是睾丸少见的良性肿瘤, 常发生于先天性肾上腺皮质增生症 (congenital adrenal hyperplasia, CAH) 患者, 最早由 Wilkins 于 1948 年描述^[1], 但其后国内外仅有个例报道, 其病因不明。由于该病变少见, 加之临床病理医生对其组织学认识不足, 术前极易误诊为睾丸间质细胞瘤等其他肿瘤, 导致睾丸切除等过度治疗, 因此有必要提高对本病的认识。TART 均为双侧, 好发于睾丸纵隔旁和睾丸网上, 由于堵塞输精小管, 压迫睾丸, 导致睾丸萎缩, 影响睾丸功能, 造成不育。成年 CAH 患者 TART 的发生率可高达 94%; 儿童和青少年 (2 ~ 18 岁) 发生率为 20% ~ 24%。鉴于该病变在儿童和青少年期即可损害睾丸功能, 故需尽早发现和诊断, 以挽救睾丸功能^[2-3]。本研究回顾 2001 年 1 月至 2015 年 3 月我院确诊的 TART 病例 13 例, 并复习近 10 年的国内外文献对其病理组织学特点, 影像及预后进行分析, 旨在提高临床及病理对 TART 的认识。

1 材料与方法

1.1 病例收集

收集 2009 年 1 月至 2014 年 10 月在中山大学附属第一医院确诊的 TART 患者 13 例, 年龄 5 ~ 28 岁, 平均年龄 12.15 岁, 中位年龄 10 岁。13 例均为确诊 CAH 多年, B 超发现睾丸肿物就诊。其中 9 例骨龄提前, 4 例骨龄正常; 均行睾丸残余肿瘤剔除术。

1.2 方 法

送检标本经 40 g/L 多聚甲醛溶液固定, 石蜡包埋切片, 常规 HE 染色。免疫组化标记采用 EnVision 二步法 (罗氏公司), 抗原修复采用高温修复, DAB 显色, 苏木精复染等过程, 全自动免疫组化仪 (Ventanna, 罗氏公司) 完成, 中性树胶封固,

镜下观察。所用一抗: 鼠抗人 vimentin (DAKO 公司, 克隆号 V9, 工作浓度为 1:800), 鼠抗人 Inhibin- α (中杉公司, 克隆号 R1, 工作浓度为 1:50), 鼠抗人 CD56 (DAKO 公司, 克隆号 123C3, 即用型) 和鼠抗人 Syn (DAKO 公司, 克隆号 SY38, 即用型), 鼠抗人 CgA (泉晖公司, 克隆号 5H7, 即用型)。其它相关试剂均为罗氏公司产品。

2 结 果

2.1 临床特点

13 例患者, 均有肾上腺皮质综合症, 均为双侧睾丸同时发病, 平均年龄 12.15 岁。其中 5 ~ 10 岁 7 人, 占 53.8%; 11 ~ 17 岁 4 人, 占 30.7%; 成年 (18 岁及以后) 2 名, 占 15.4% (表 1)。

表 1 睾丸肾上腺残余肿瘤临床及病理特点
Table 1 The clinicopathological features of testicular adrenal gland remnant tumor

No.	Age/ years	Size/cm	History of CAH	Immunohistochemistry					Follow up
				vim	Inhibin	CgA	Syn	CD56	
1	9	L1.0R 0.9	P	+	+	-	-	-	6 years
2	10	L 0.7R 1.0	P	+	+	-	-	-	6 years
3	10	L 1.0R 0.5	-	+	part+	-	+	-	2 years
4	6	L 1.4R 1.2	P	+	+	-	-	part+	1 years
5	13	L 0.5R 0.8	P	+	+	-	-	part+	1 years
6	15	L 0.9R 0.8	P	+	+	-	-	-	6 years
7	18	L 0.5R 0.4	P	+	+	-	-	part+	6 years
8	28	L 2.0R 3.0	P	+	+	-	-	-	6 years
9	15	L 3.0R 4.0	P	+	+	-	-	-	6 years
10	6	L 0.3R 0.5	P	+	+	-	-	-	6 years
11	5	L 0.5R 0.5	P	+	+	-	-	-	5 years
12	15	L 0.2R 0.8	P	+	+	-	-	-	2 years
13	8	L 0.8R 0.5	P	+	+	-	-	-	2 years

All male, left and right testis concerned, no invasion, no recurrence in follow-up period. L: left; R: right; P: Positive

2.2 B超检查特点

超声表现(图1),双侧睾丸均为孤立性病变,病变位于睾丸网或围绕睾丸纵隔生长。病变形态多样,边界清楚,无包膜,回声以低回声为主,均匀或不均匀,病灶内可血供丰富,也可缺乏血供。

2.3 组织学和免疫组化特征

双侧睾丸肿物大小0.2~4.0 cm,平均1.1 cm。肿瘤位于睾丸实质内,与周围组织分界清楚,无包膜,挤压周围正常睾丸组织,肿瘤周边睾丸曲细精管萎缩。肿瘤组织条索状或巢状分布,有细小纤维分割,部分肿瘤细胞间可见淋巴细胞浸润,肿瘤细胞形态类似于肾上腺皮质,细胞边界不清,多角形,细胞胞浆丰富嗜酸性,细颗粒状,细胞和核圆形,核浆比不大,核居中,可见小核仁,核分裂像少见(图2A-D)。免疫组化结果显示肿瘤细胞表达Vimentin, Inhibin- α ,显示其来源于肾上腺皮质残余细胞。其余神经内分泌标记,如CD56、Syn、CgA,均为阴性,显示其不具有神经内分泌肿瘤特点(图2E-F)。

3 讨论

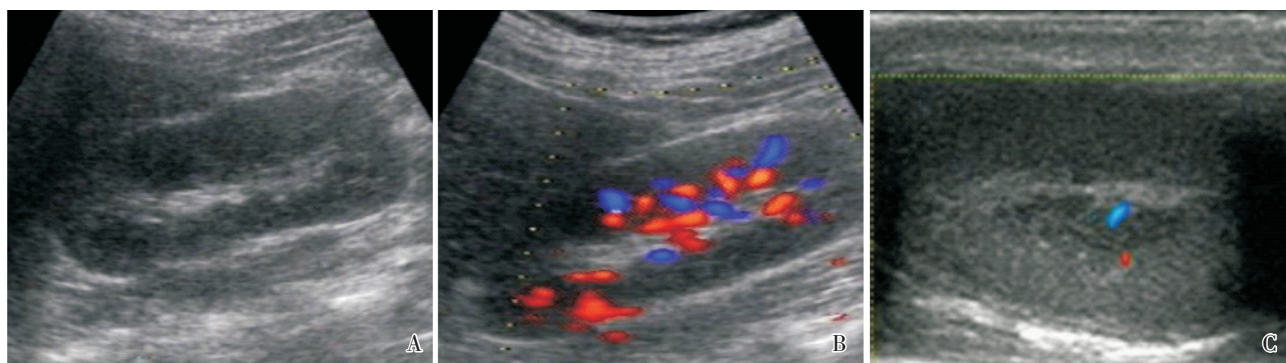
睾丸肾上腺残余肿瘤(TART)是极少见的睾丸良性病变,常见于先天性肾上腺皮质增生症(CAH)患者,少数也可见于Addison病和库欣综合征患者^[4]。该病变最初由Wilkins等于1948年描述,被称为“睾丸肾上腺残余肿瘤(残基瘤) testicular adrenal rest tumors”。CAH是一种常染色体隐性遗传病,90%病例由21羟化酶(21 hydroxylase deficiency, 21-OHD)分泌不足引起^[5],21羟化酶缺陷是CAH最常见类型,占先天性肾上腺皮质增生症人群的90%~95%。分子学发病机制是位于第6号染色体短臂的CYP21基因突变引起。CYP21基因型与临床型存在一定相关性,能导致严重羟化酶缺乏的基因突变称为严重突变型;而对于引起轻中度酶缺陷的基因突变则称为温和突变型。按21羟化酶缺乏的程度在临床上可分为失盐型、单纯男性化型和非经典型,其中前两者并称经典型。21羟化酶是肾上腺皮质醇和醛固酮正常产生的重要原料,患者同时具糖皮质激素和盐皮质激素水平降低症状,而这些反过来刺激了过度的ACTH分泌^[6]。据报道CAH的患者睾丸肾上腺残余的发生率大约为94%^[7],而且都是

ACTH依赖性的。患者分泌过多的ACTH能刺激睾丸肾上腺残余细胞增生,进而形成肿瘤^[8-9]。本研究所搜集的患者几乎均具有CAH病史,仅有一例为临床表现不具特征性,睾丸肿物为首发症状,与文献报道的发病率相似。

TART按其临床发展可分为5期:I期,肾上腺残余细胞在睾丸网内,正常小儿在出生前或出生后几年,这些细胞会逐渐消退;II期,残余细胞增生和肥大;III期,残余细胞压迫睾丸网;IV期,肿瘤内纤维组织增生和淋巴细胞浸润;V期,由于肿瘤的慢性阻塞导致不可逆的睾丸实质的破坏。II期虽然睾丸内肾上腺皮质残余细胞开始增生,但体检难以触及睾丸结节;III期或III期以上可触及睾丸结节,睾丸结节可对睾丸实质产生压迫,损害睾丸的生精功能;多数II期和III期肿瘤在激素替代治疗后ACTH水平下降,TART可逐渐缩小甚至消失;而IV期及以上的肿瘤对激素替代治疗反应不佳,且患者即使手术完整剔除肿瘤性腺功能仍会不可逆受损^[10]。因此,早期诊断TRAT具有重要的临床意义。

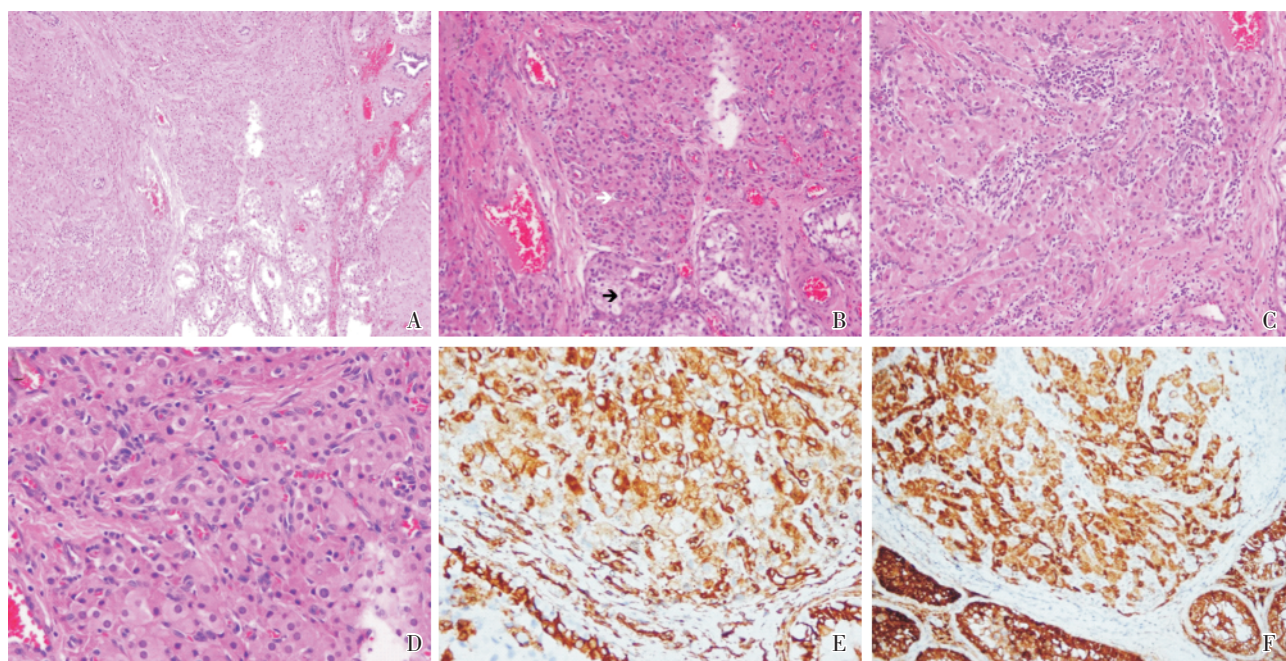
重度CAH患者由于其临床表现突出,因而不宜漏诊。但是临床表现非典型的CAH患者则容易出现漏诊及误诊,患者往往到了青春期,甚至成年前才被诊断。而此时,睾丸功能已经受到了不可逆性损伤。值得注意的是先天性的肾上腺组织残留并不少见,大约在50%的新生儿中可以见到^[11]。主要部位为腹膜后,阔韧带,卵巢,腹股沟区及睾丸。正常情况下,随着生长发育,这些残留的肾上腺组织会逐渐萎缩消退,大约只有约1%的人群会持续存在肾上腺组织残余。但是在CAH的患儿,睾丸肾上腺残余肿瘤就比较常见。由于该肿瘤比较小,发生的部位主要位于睾丸网周围,所以常规体检是很难发现的^[12]。

影像学特别是超声检查在睾丸肾上腺肿瘤方面发挥了重要的作用。我们的超声研究显示:患者双侧睾丸大小基本正常,未见明确萎缩,均为孤立肿瘤性病变,病变位于睾丸网或围绕睾丸纵隔生长。病变形态多样,边界清楚,无包膜,回声以低回声为主,病灶内血供丰富或乏血供。在一个比较大的研究中,Avila等报道从1981年到1996年在男性CAH患者中睾丸肾上腺残余肿瘤发生率为29%(12/42)^[13]典型表现为双侧睾丸孤立性病变,病变位于睾丸网或围绕睾丸纵隔生长,对睾丸正



A: Testicular lesions were hypoechoic with irregular in shape; B: Some tumor nodules with rich blood flow; C: Some tumor nodules were lack of blood flow

图 1 睾丸超声检查所见
Fig.1 Results of Ultrasound examination



A: The tumor was nodular with clear boundary (40×); B: Seminiferous tubule is atrophy by compressed, the white arrow shows the tumor, the black arrow shows the compressed seminiferous tubule (100×); C: Tumor cells arranged in cords and lymphocyte infiltration between tumor cells (100×); D: Tumor cells looked like the histological features of adrenal cortex, with abundant eosinophilic cytoplasm and inconspicuous nuclei. But there were rare mitotic figures and with no adrenal medulla (400×); E, F: Immunohistochemistry shows the tumor cells were diffusely positive to vimentin and inhibin-a (400×) (A-D with HE staining; E-F Immunohistochemical staining)

图 2 组织学和免疫组化特征
Fig.2 Histological and immunohistochemical examination

常组织破坏较少, 睾丸纵隔未破坏, 声像图上可见条索状的睾丸纵隔高回声。肿块低回声信号, 边界清楚, 部分病例可以表现为血流丰富, 部分病例则为乏血供^[14-15], 这与我们的研究十分相符。说明 TART 患者有特征性的超声表现, 超声检查可以在 CAH 患儿中早期发现 TART。但是由于没有大规模的进行 CAH 患儿的睾丸超声普查, 超声检测的

准确性和重复性仍然有待探讨。

病理组织学上畸胎瘤总是双侧发病, 形态类似于睾丸间质细胞和肾上腺皮质细胞, 我们的研究显示肿物通常边界清楚, 灰褐色, 肿瘤细胞呈腺泡状或条索样排列, 细胞边界不清, 胞浆红染, 颗粒状, 部分肿瘤细胞可含有脂褐素, 细胞核圆形, 染色质细腻, 部分可见小核仁。与文献描述相同。

免疫组化方面肿瘤多表现为 Vimentin 阳性, Inhibin- α 阳性, 而神经内分泌标记如 CD56, CgA 均为阴性。一些报道还监测到了 Syn 在肿瘤中的弥漫阳性^[16], 但是在本研究的 13 例病例中均表现出 Syn 阴性, 这可能是肿瘤异质性的表现。其肿瘤生物学性质为良性肿瘤, 生物学行为与肾上腺皮质细胞相似, 目前更多学者倾向于此病变来源于肾上腺皮质残余细胞, 这些细胞来源于胚胎时期随着生殖腺细胞一起迁移的异位肾上腺皮质细胞^[17]。这也解释了为什么残基瘤总是表达 Inhibin- α 。

由于 TRAT 的形态学特征, 在组织学观察时易与一些相类似的肿瘤相混淆, 必须进行相应的组织学鉴别诊断。①睾丸间质细胞瘤: 多发生于隐睾病人, 睾丸萎缩和不育症患者。20% 发生于 5 ~ 10 岁儿童, 发病隐匿, 往往由于早熟后体内雄激素水平监测发现。可双侧睾丸发生几率约 3%。大体睾丸内可见淡黄色, 灰白色实性结节, 儿童间质肿瘤直径常在 1 cm 以下, 10% 病例可以发生睾丸外蔓延, 表现为恶性。镜下, 肿瘤实片性, 条索样或巢状生长。肿瘤细胞为纤维性分割, 有些病例细胞胞浆透明, 类似肾上腺皮质细胞。另外肿瘤常有特征性的 Reinke 结晶。免疫组化: Vimentin(+), 肾上腺素阳性。②支持细胞瘤: 罕见, 可发生于任何年龄, 多数病例出现睾丸肿块。大体上, 直径一般小于 3 cm, 其中大细胞钙化性支持细胞瘤发生年龄小, 临床表现可以出现乳房发育或性早熟等, 40% 双侧受累, 肿瘤间质内可以出现钙化或骨化, 可资鉴别。③睾丸间质细胞增生: 间质细胞增生, 通常为多发性, 肿块体积较小, 直径多在 0.5 cm 以下, 患者没有合并 CAH 病史。

TART 通常能在大剂量外源性糖皮质激素的补充下消退^[18], 肿瘤可压迫和阻塞曲细精管, 使正常睾丸萎缩, 影响睾丸功能, 导致不育。本研究所有患儿均接受了大剂量外源性糖皮质激素的补充, 但肿物仍然没有明显消退, 故行手术肿物摘除治疗。治疗后长期随访(最短 1 年, 最长 6 年)均未见肿瘤复发。

若患儿的血 InhibinB 水平显著低于正常无睾丸病变男孩, HCG 激发后睾酮升高幅度也低下, 提示在儿童和青少年期睾丸功能已遭损害, 故需尽早发现和诊断^[19]。对成年期的 TART 治疗主要是睾丸内瘤体剔除术, 但成年期睾丸已发生不可

逆性损害, 手术后 InhibinB 持续低下, 出现无精症及少精症^[20]。

总之, 尽管 TART 是良性功能性肿瘤, 但其长期生长可以破坏睾丸实质, 可导致不孕不育; B 超对 CAH 患者进行睾丸普查, 可及早发现肿瘤并挽救睾丸功能。另外, 临床和病理医师在临床实践中应提高警惕, 增强对该病变的了解和认识, 避免不必要的睾丸活检和睾丸切除手术。

参考文献

- [1] Wilkins L. Abnormalities and variations of sexual development during childhood and adolescence[J]. Adv Pediatr, 1948, 3(1): 159-217.
- [2] Martiner-Aguayo A, Rocha A, Roja SN, et al. Testicular adrenal rest tumors and Leyding and Sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(12): 4583-4589.
- [3] Claahsen-van der Grinten HL, Sweep FC, Blickman JG, et al. Prevalence of testicular adrenal rest tumours in male children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency [J]. Eur J Endocrinol, 2007, 157(3): 339-344.
- [4] Du ML. Advances in the treatment of congenital adrenal hyperplasia induced pubertal development [J]. J Clin Pediatr, 2008, 26(12): 1003-1006.
- [5] Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia [J]. New Engl J Med, 2003, 349(8): 776-788.
- [6] Auchus RJ. Management of the adult with congenital adrenal hyperplasia [J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2010, 2010: 614107.
- [7] Delfino M, Elia J, Imbrogno N, et al. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia: prevalence and sonographic, hormonal, and seminal characteristics [J]. J Ultrasound Med, 2012, 31(3): 383-388.
- [8] Claahsen-van der Grinten HL, Sweep FC, Blickman JG, et al. Prevalence of testicular adrenal rest tumours in male children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency [J]. Eur J Endocrinol, 2007, 157(3): 339-344.
- [9] Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adult males with classical congenital adrenal hyperplasia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(7): 3070-3078.
- [10] Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Stikkelbroeck

- MM, et al. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23(2): 209–220.
- [11] Anderson JR, Ross AH. Ectopic adrenal tissue in adults [J]. *Postgrad Med J*, 1980, 56(661): 806–808.
- [12] Claahsen-van der Grinten HL, Hermus AR, Otten BJ. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia [J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2009, 2009: 624823.
- [13] Avila NA, Shawker TS, Jones JV, et al. Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: serial sonographic and clinical findings [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1999, 172(5): 1235–1238.
- [14] Stikkelbroeck NM, Suliman HM, Otten BJ, et al. Testicular adrenal rest tumours in postpubertal males with congenital adrenal hyperplasia: sonographic and MR features [J]. *Eur Radiol*, 2003, 13(7): 1597–1603.
- [15] Avila NA, Premkumar A, Shawker TH, et al. Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: findings at Gray-scale and color Doppler US [J]. *Radiology*, 1996, 198(1): 99–104.
- [16] Ashley RA, McGee SM, Isotao PA, et al. Clinical and pathological features associated with the testicular tumor of the adrenogenital syndrome [J]. *J Urol*, 2007, 177(2): 546–549.
- [17] Wang TL, Tang HF, Huan Y, et al. Testicular adrenal gland remnant tumor: a case report [J]. *Chin Med J*, 2006, 86(7): 504–505.
- [18] Walker BR, Skoog SJ, Winslow BH, et al. Testis sparing surgery for steroid unresponsive testicular tumors of the adrenogenital syndrome [J]. *J Urol*, 1997, 157(4): 1460–1463.
- [19] Martinier-Aguayo A, Rocha A, Roja SN, et al. Testicular adrenal rest tumors and Leyding and Sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(12): 4583–4589.
- [20] Claahsen-van der Grinten HL, Otter BJ, Takahashi S, et al. Testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia: evaluation of pituitary-gonadal function before and after successful testis-sparing surgery in eight patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(2): 612–615.

(编辑 王晓鹰)

(上接第935页 from page 935)

- Eura Medicophys, 2007, 43(2): 221–239.
- [3] Choi JY, Lee KH, Na DL, et al. Subcortical aphasia after striatocapsular infarction: quantitative analysis of brain perfusion SPECT using statistical parametric mapping and a statistical probabilistic anatomic map [J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(2): 194–200.
- [4] 中华医学会神经病学分会 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*. 2015, 48(4): 258–273.
- Chinese Society Of Neurology And Neurology Cerebrovascular Disease Study Group Of The Chinese Society Of Neurology. Secondary prevention guidelines of ischemic stroke and transient ischemic attack of China 2014 [J]. *Chin J Neuro*, 2015, 48(4): 258–273.
- [5] Srivastava A, Taly AB, Gupta A, Murali T. Rehabilitation interventions to improve locomotor outcome in chronic stroke survivors: A prospective, repeated-measure study [J]. *Neurol India*, 2015, 63(3): 347–352.
- [6] Dijkhuizen RM, Ren J, Mandeville JB, et al. Functional magnetic resonance imaging of reorganization in rat brain after stroke [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(22): 12766–12771.
- [7] Masunaga S, Uchiyama Y, Ofuji A, et al. Development of an automatic ROI setting program for input function determination in ^{99m}Tc -ECD non-invasive cerebral blood flow quantification [J]. *Phys Med*, 2014, 30(4): 513–520.
- [8] Blantaon S, Wilsey H, Wolf SL. Constraint-induced movement therapy in stroke rehabilitation: perspectives on future clinical applications [J]. *Neurorehabilitation*, 2008, 23(1): 15–28.
- [9] Song F, Zhang F, Yin DZ, et al. Diffusion tensor imaging for predicting hand motor outcome in chronic stroke patients [J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(1): 126–133.
- [10] Thomalla G, Glauche V, Koch MA, et al. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke [J]. *Neuroimage*, 2004, 22(4): 1767–1774.

(编辑 徐杰)