

垂体偶发瘤的研究进展

王海¹ 丁永忠^{2△}

(1 兰州大学第二临床医学院 甘肃 兰州 730000 2 兰州大学第二医院神经外科 甘肃 兰州 730000)

摘要 垂体偶发瘤(Pituitary Incidentalomas)是指因进行尸检或进行与垂体病变无关的头部影像学检查过程中偶然发现的垂体病变,其特点是不具有与垂体疾病相关的临床表现。其尸检发现率约 10.7%,影像学检查发现率低于尸检,不同文献报道差异较大。垂体偶发瘤如不进行治疗,10%的偶发微腺瘤和 24%的偶发大腺瘤会出现瘤体增大,瘤体增大是明确的手术指征。因此,患者应定期进行头部 MRI 扫描以明确瘤体有无增大。本文对垂体偶发瘤的相关文献进行回顾分析。

关键词 垂体腺瘤 偶发瘤 经蝶手术 肿瘤

中图分类号 R739.4 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)25-4988-04

Progress in Pituitary Incidentalomas

WANG Hai¹, DING Yong-zhong^{2△}

(1 Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, 730000, China;

2 Department of Neurosurgery, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, 730000, China)

ABSTRACT: Pituitary incidentalomas are almost completely asymptomatic, and therefore usually being detected either at autopsy or as incidental findings on head MRI (or CT) scans performed for other reasons having nothing to do with pituitary gland. The rate about finding pituitary incidentalomas in autopsy is about 10.7%, higher than it in imageology. 10% of microadenomas and 24% of macroadenomas will be enlarged if patients with pituitary incidentalomas can not get treatments. Therefore, MRI scans should be performed on these patients to make sure whether there is an enlargement about the tumor which is an specific indication for surgery. This article reviews the the literature about pituitary incidentalomas.

Key words: Pituitary adenoma; Incidentaloma; Trans-sphenoidal surgery; Tumor

Chinese Library Classification(CLC): R739.4 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2012)25-4988-04

垂体偶发瘤(Pituitary Incidentalomas)是指因进行尸检或进行与垂体病变无关的头部影像学检查过程中偶然发现的垂体病变,其特点是没有垂体激素分泌异常的临床表现及肿瘤占位效应,一般具有良性自然经过^[1]。本文就相关研究进展综述。

1 垂体偶发瘤的流行病学

1.1 尸检研究

不同文献所报道的垂体腺瘤尸检发现率差异较大,通过对生前无垂体腺瘤临床症状的个体进行尸检得出的发现率为 3.0%-31.1%,此大范围的发现率可能与切片厚度不同、检出方法不同或对垂体腺瘤的定义有所差异而引起。Rittierodt 等^[2]报道了 228 例的垂体尸检结果,检出垂体腺瘤 7 例(3.0%)。Furgal-Borzych 等^[3]报道垂体尸检 151 例,检出垂体腺瘤 47 例(31%)。Mark 等^[4]汇总了多篇文献共计 18903 例的垂体尸检结果,指出垂体腺瘤的平均尸检发现率为 10.7%,发现率无性别差异及年龄差异(年龄分布 16-86 岁)。

在以上尸检研究中发现几乎所有的肿瘤直径都小于 10 mm,尸检中大腺瘤的少见提示从小腺瘤增大为大腺瘤是极其罕见的事件,或者由于大腺瘤通常于患者生前引起临床症状而

未选入尸检研究对象。

1.2 影像学检查

垂体偶发瘤的影像学检查发现率与影像学检查技术水平、扫描的层厚及增强剂的使用有关。由于 CT 和 MRI 对微小肿瘤的敏感性较低,垂体偶发瘤的影像学发现率一般低于尸检。

有时,患者会因为与垂体病变无关的原因进行头部影像学检查,另外也有一些志愿者自愿进行头部影像学扫描,有学者对以上群体的影像学检查结果进行了分析。Chambers 等^[5]发现 50 例头部 CT 扫描结果中,有 10 例(20%)的鞍区具有直径>3 mm 的病灶。Wolpert 等^[6]对 107 名正常妇女进行鞍区 CT 扫描,发现其中 7 名(6.5%)有高密度病灶,5 名(4.6%)研究对象的高密度病灶直径>3 mm。Peyster 等^[7]于 216 例研究对象中仅发现 8 例(3.7%)高密度病灶直径>3 mm。与以上研究相似,以下 2 项研究则对鞍区 MRI 扫描结果进行了分析。Chong 等^[8]对 52 例正常个体使用场强 1.5 T、层厚 3 mm 的标准进行 MRI 扫描,发现 20 例(38.5%)具有最大径 2-5 mm 的异常高信号影。Hall 等^[9]使用钆-GTPA 作为增强剂在同样的场强和层厚条件下,对 100 名正常的志愿者进行类似的研究,但经三个神经影像学家独立阅片,却得出了不同的结论:他们分别认为研究对象中符合垂体腺瘤诊断标准的例数为 34,10 和 2。以上研究提示,不同阅片人可能导致垂体偶发瘤发现率的较大差异。

在以上研究中,没有发现直径>10 mm 的病变,这一结果与尸检结果相似。然而,Nammour 等^[10]对 3550 例平均年龄 57

作者简介:王海(1986),男,硕士研究生,主要研究方向:颅底肿瘤。电话:15193107981, E-mail:shandongwanghai@163.com

△通讯作者:丁永忠,男,教授,主任医师,硕士生导师,主要研究方向:颅底肿瘤。E-mail:dyz.000@163.com

(收稿日期 2012-03-06 接受日期 2012-03-29)

岁因头痛、可疑转移灶或心理问题而进行头部 CT 扫描的病例进行分析,发现其中 7 例 (0.2 %) 是垂体大腺瘤 (直径 1.0-2.5 cm)。Vernooij 等^[11]分别对 2000 例正常个体进行非增强 MRI 扫描,发现垂体偶发大腺瘤的发生率为 0.3 %。事实上,已经有较多文献报道了偶然发现的垂体大腺瘤,而且在临床上,垂体偶发大腺瘤并不少见。

2 垂体偶发瘤的自然病程

Mark 等^[4]研究了以垂体偶发瘤为主的 513 例无功能型垂体腺瘤 (CNFAs) 患者,以上患者由于各种原因均未进行临床治疗,其中 353 例 (68.8 %) 为垂体大腺瘤,260 例 (31.2 %) 为垂体微腺瘤。结果显示 经过 2.3-8 年的连续观察,垂体大腺瘤中有 85 例 (24.1 %) 体积增大,45 例 (12.7 %) 体积缩小,223 例 (63.2 %) 体积无变化;垂体微腺瘤中有 17 例 (10.6 %) 体积增大,10 例 (10.6 %) 体积缩小,133 例 (83.1 %) 体积无变化。Dekkers 等^[12]对 14 例出现瘤体增大的病人进行分析,指出瘤体增大的平均速度为 236 mm³/年。其中在 2 年内和 3 年内出现瘤体增大病人分别为 2 例和 3 例,在第 4、5、6、7、12、15、17、20 和 22 年出现瘤体增大的病人各有 1 例。Karavitaki 等^[13]对 12 例出现瘤体增大的垂体大腺瘤病人进行分析,发现其中 4 例 (33.3 %) 在 5 年内出现了瘤体增大。Honegger 等^[14]研究指出无功能型垂体大腺瘤的肿瘤体积倍增时间为 0.8-27.2 年,且原始肿瘤体积同肿瘤体积倍增时间之间没有相关性。以上数据表明,对垂体大腺瘤患者,定期的鞍区扫描应持续至少 20 多年;若无瘤体增大的证据,后期扫描的频率可适当降低。

3 垂体偶发瘤的组织组织病理学

垂体偶发瘤的激素病理分型表述不一。Buurman 和 Saeger^[15]进行垂体尸检 3048 例,发现垂体腺瘤 334 例 (10.9 %),对检出的垂体腺瘤进行免疫组化分析发现 39.5 % 为 PRL 型,13.8 % 为 ACTH 型,0.6 % 为 TSH 型,1.8 % 为 GH 型,7.2 % 为促性腺激素型,3.0 % 为混合分泌型。Fainstein Day 等^[16]对 46 例 CNFAs 患者进行垂体激素筛查,7 例 (15.2 %) 是 PRL 型垂体瘤;在 13 个接受手术并对肿瘤组织进行免疫组化分析的病例中,2 例 (15.4 %) 为 GH 阳性,3 例 (23.1 %) 为促性腺激素阳性,4 例 (30.8 %) 为混合分泌型。关于垂体偶发瘤的病理学特征,Takei 等^[17]报道,对 1 例 54 岁女性进行尸检时偶然发现垂体腺瘤,光镜下观察发现,肿瘤组织具有非纤维性被膜,由成短束状或席纹状排列的合体纤维性腺瘤细胞构成;间杂少量体积较大、富含玻璃状嗜酸性胞浆且多成簇状排列的多形性肿瘤细胞,偶可见多核的巨大肿瘤细胞,神经垂体内有散在赫氏小体。免疫组化显示上皮膜抗原免疫反应,可见大肿瘤细胞灶,S-100 蛋白在神经胶质中强烈表达。以上特点能够区别于蝶鞍内的其他肿瘤。

4 垂体偶发瘤的内分泌学

由于垂体腺瘤是最常见的鞍区病变,因此可通过对垂体激素水平的测定来评价鞍区病变。垂体激素过度分泌所引起的临床变化是一个非常复杂、微妙的缓慢进展过程,因此,即便病人没有明确的临床证据,也应进行垂体激素水平检测以明确垂体

病变。尽管 " 沉默性 " GH 型和 ACTH 型垂体腺瘤被多次报道,但这类病人是否有可能因为相关激素水平的细微变化而增加罹患肿瘤、心脏疾病、骨科疾病等多种疾病的风险并不明确。已经有证据表明肾上腺偶发瘤可以导致亚临床型库兴综合征 (症状不典型的库兴综合征),并显著增加罹患糖尿病、高血压、肥胖症、骨质疏松症和心脏疾病的风险^[18,19]。是否 " 沉默性 " ACTH 型垂体腺瘤也会导致类似的结果尚不明确。另外,有证据表明,相对于因临床症状典型而诊断明确并接受手术治疗的病人, " 沉默性 " ACTH 型垂体腺瘤病人预后较差^[19]。Baldeweg 等^[20]对 22 例 " 沉默性 " ACTH 型垂体腺瘤患者进行长期观察发现,4 例 (18 %) 最终出现了典型的库兴综合征。

临床上,CNFAs 通常理解为无垂体激素过度分泌的垂体腺瘤。然而,通过测定 CNFAs 患者血清中促性腺激素水平及其糖蛋白亚单位 (α 和 / 或 β) 水平或肿瘤组织中促性腺激素相关 mRNA 的水平,可以发现大约 3/4 的无功能型垂体腺瘤实际上属于促性腺激素腺瘤^[21]。少数 CNFAs 也被证实为 ACTH、GH、PRL 或 TSH 等激素的单一分泌型或混合分泌型。但在 CNFAs 中,以上激素的过度分泌不足以引起相关临床症状,所以这一类肿瘤被称为 " 沉默性 " (指无临床症状) FSH 型、LH 型、ACTH 型、GH 型、PRL 型、TSH 型或混合分泌型垂体腺瘤。

在 CNFAs 激素水平筛查中,首先应测得血清中 PRL 水平,但是确定 PRL 的来源是很困难的,PRL 既可能来源于肿瘤组织也可能来源于大腺瘤所导致的垂体柄功能障碍 (尤其在肿瘤组织向鞍上侵犯时)。如果 PRL 水平大于 200 ng/ml,一般提示激素由肿瘤组织分泌,低于这一水平则提示垂体柄功能障碍^[22]。IGF-1 的测定能够明确有无肢端肥大症;假如这一检查无法进行,则需要进行葡萄糖耐量试验,血糖过高提示有不可抑制的 GH 分泌^[23]。最好的库兴综合征的筛查实验包括:过夜地塞米松抑制试验、24 小时尿游离皮质醇 (UFC) 水平测定和午夜唾液皮质醇水平测定^[24]。研究表明,不正常的午夜唾液皮质醇水平在库兴综合征的诊断中有 93 % 的特异度和灵敏度^[25]。如果在以上筛查中发现异常,则需要进一步的检查以明确病变。大多数无临床症状的 CNFAs 经免疫组化检查可确定为促性腺激素腺瘤^[21]。但是促性腺激素的过度分泌很少导致临床症状,而且一般不影响治疗效果,所以一般不需要常规检测。

垂体微腺瘤一般不会对正常的垂体功能产生影响。Reincke 等^[26]研究了 22 例垂体微腺瘤病人,全部具有正常的垂体功能。然而,最近 Yuen 等^[27]对 38 例无临床症状的垂体微腺瘤病人进行研究,发现其中 50 % 有一种或多种垂体激素水平的轻度下降。较大的病变可能因压迫下丘脑、垂体柄及垂体本身而导致不同程度的垂体功能减退。不同的报道指出:1 % -41 % 的垂体大腺瘤患者有垂体功能障碍,这主要取决于病例来源于内分泌科还是神经外科。因此,所有的垂体大腺瘤患者均应进行垂体功能减退的相关检查,而垂体微腺瘤患者是否应进行类似检查尚无定论。

5 垂体偶发瘤的诊断和鉴别诊断

垂体偶发瘤一般没有临床表现,诊断主要依靠影像学检查联合内分泌学检查。CT 与 MRI 是诊断垂体偶发瘤的重要手段之一。Wolpert 等^[6]对 107 名正常妇女进行鞍区 CT 扫描,发现

12 名 (11.7 %) 垂体偶发瘤患者。MRI 矢状位和冠状位扫描能够清晰地显示肿瘤的部位、大小、形态以及与周围结构的关系。垂体腺瘤在 T1 加权像上呈异常低信号影, 正常垂体呈等信号影, 应用增强剂对发现微小病灶有很大帮助。另外, 垂体激素的内分泌学检测能够帮助诊断垂体偶发瘤, 并进一步明确肿瘤类型。

鞍区的其他病变也以可产生类似垂体瘤的临床表现, 这类病变包括颈内动脉瘤、颅咽管瘤、Rathke's 囊肿、脑膜瘤、丘脑下部或视神经的胶质瘤、无性细胞瘤、囊虫病、错构瘤、结节病、转移瘤灶、嗜酸性细胞性肉芽肿及蝶窦炎等^[5]。另外, 垂体的淋巴细胞浸润也可能误诊为垂体腺瘤^[28]。以上疾病应注意同垂体瘤鉴别。

6 垂体偶发瘤的治疗

垂体激素过度分泌并引起相关临床症状是垂体偶发瘤的治疗指征。因此, PRL 型垂体腺瘤一般使用多巴胺能激动剂 (代表药物 溴隐亭) 进行治疗, 而 GH 型和 ACTH 型垂体腺瘤则采取手术治疗。对于无垂体激素过度分泌的垂体偶发瘤, 占位效应和瘤体增大则是明确的手术指征^[14,29]。

上已述及, 仅有 10.6 % 的垂体微腺瘤患者会有肿瘤体积增大。因此, 对于无临床症状的垂体微腺瘤患者, 垂体腺瘤切除手术是不必要的, 而应定期进行鞍区影像学检查 (建议每隔 1-2 年进行一次) 以观察肿瘤体积有无增大, 仅在肿瘤体积增大的病人才有手术的必要。然而由于此类肿瘤的增大非常缓慢, 应根据瘤体大小、瘤体增大的速度以及有无视野缺损等临床症状而进行综合评价, 才能确定手术时机。

垂体腺瘤体积超过 1 cm (垂体大腺瘤) 已经说明肿瘤具有较显著的增大倾向, 应对肿瘤的占位效应进行仔细的评估, 包括垂体功能评估和视野检查。如果出现视野缺损, 手术是必需的^[14]。垂体功能减退可能在垂体腺瘤切除手术后得以纠正, 因此也是手术适应证之一^[14,29,30]。另外, 若瘤体大于 2 cm, 不管有无占位效应均应手术治疗。同样的, 若肿瘤压迫视交叉, 不管有无视野缺损, 也均应手术。对于完全没有症状的垂体偶发大腺瘤病人, 应每隔 1-2 年重复进行鞍区扫描, 若发现瘤体增大, 应施行手术。上已述及, 大约 25 % 的垂体大腺瘤患者会出现瘤体增大, 当病人没有视野缺损和垂体功能异常等任何临床表现时, 可以使用多巴胺激动剂 (溴隐亭等) 或生长抑素类似物 (奥曲肽等) 进行试验性治疗, 只有 10-20 % 的患者能够对试验性治疗产生反应而出现瘤体缩小^[31]。

7 小结

垂体偶发瘤在临床上并不少见, 其中大部分不是真正的无功能型垂体腺瘤, 可能是促性腺激素型腺瘤, 也可能是 " 沉默性 " (无临床症状的) FSH 型、LH 型、ACTH 型、GH 型、PRL 型、TSH 型垂体腺瘤。垂体激素过度分泌、垂体功能下降、视野缺损和瘤体增大是手术和药物治疗的适应症。10.6 % 的垂体偶发微腺瘤和 24 % 的大腺瘤会有瘤体增大的表现。定期的鞍区 MRI 扫描应至少持续 20 多年以监测肿瘤的体积变化。

参考文献 (References)

[1] Mark E. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas

[J]. Endocrinology & Metabolism Clinics of North America, 2008, 37 (1): 151-171

[2] Rittierodt M, Hori A. Pre-morbid morphological conditions of the human pituitary[J]. Neuropathology, 2007, 27(2): 43-48

[3] Furgal-Borzych A, Lis GJ, Litwin JA, et al. Increased incidence of pituitary microadenomas in suicide victims[J]. Neuropsychology, 2007, 55(1): 163-166

[4] Mark E. Pituitary incidentalomas [J]. Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009, 23(1): 667-675

[5] Chambers EF, Turski PA, LaMasters D, et al. Regions of low density in the contrast-enhanced pituitary gland: normal and pathologic processes[J]. Radiology, 1982, 144(4): 109-113

[6] Wolpert SM, Molitch ME, Goldman JA, et al. Size, shape and appearance of the normal female pituitary gland [J]. American Journal of Neuroradiology, 1984, 5(1): 263-267

[7] Peyster RG, Adler LP, Viscarello RR, et al. CT of the normal pituitary gland[J]. Neuroradiology, 1986, 28: 161-165

[8] Chong BW, Kucharczyk AW, Singer W, et al. Pituitary gland MR: a comparative study of healthy volunteers and patients with microadenomas[J]. American Journal of Neuroradiology, 1994, 15: 675-679

[9] Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population [J]. Annals of Internal Medicine, 1994, 120: 817-820

[10] Nammour GM, Ybarra J, Naheedy MH, et al. Incidental pituitary macroadenoma: a population-based study [J]. The American Journal of the Medical Sciences, 1997, 314(1): 287-291

[11] Vernooij MW, Ikram A, Tanghe HL, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population [J]. The New England Journal of Medicine, 2007, 357(2): 1821-1828

[12] Dekkers OM, Hammer S, de Keizer RJW, et al. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas [J]. European Journal of Endocrinology, 2007, 156(1): 217-224

[13] Karavitaki N, Collison K, Halliday J, et al. What is the natural history of nonoperated, nonfunctioning pituitary adenomas?[J]. Clinical Endocrinology, 2007, 67(1): 938-943

[14] Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2008, 93(2): 3717-3726

[15] Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data [J]. European Journal of Endocrinology, 2006, 154(1): 753-758

[16] Fainstein Day P, Guitelman M, Artese R, et al. Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas [J]. Pituitary, 2004, 7: 145-148

[17] Takei H, Goodman JC, Tanaka S, et al. Pituitaryoma incidentally found at autopsy[J]. Pathology International, 2005, 55(11): 745-749

[18] Serkan Y, Abdurrahman C, Faize Y, et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors in non-functioning adrenal adenomas [J]. European Journal of Internal Medicine, 2011, 8(1): 104-106

[19] Bradley KJ, Wass JAH, Turner HE. Non-functioning pituitary adenomas with positive immunoreactivity for ACTH behave more aggressively than ACTH immunonegative tumours but do not recur more

- frequently[J]. Clinical Endocrinology, 2003, 58(2): 59-64
- [20] Baldeuweg SE, Pollock JR, Powell M, et al. A spectrum of behaviour in silent corticotroph pituitary adenomas[J]. British Journal of Neurosurgery, 2005, 19(4): 38-42
- [21] Dorota D, Ashley B, Grossman MD. The pathophysiology of pituitary adenomas [J]. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009, 23(5):525-541
- [22] Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas[J]. Clinical Endocrinology, 2006,65(1): 265-273
- [23] Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma [J]. Clinical Endocrinology, 2006,65(1): 524-529
- [24] Findling JW, Raff H. Cushing's syndrome: important issues in diagnosis and management[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2006, 91(2): 3746-3753
- [25] Carroll T, Raff H, Findling JW. Late-night salivary cortisol measurement in the diagnosis of Cushing's syndrome[J]. Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism, 2008, 4(1): 344-350
- [26] Reincke M, Allolio B, Saeger W, et al. The 'incidentaloma' of the pituitary gland. Is neurosurgery required?[J]. The Journal of the American Medical Association, 1990, 263: 2772-2776
- [27] Yuen KCJ, Cook DM, Sahasranam P, et al. Prevalence of GH and other anterior pituitary hormone deficiencies in adults with nonsecreting pituitary microadenomas and normal serum IGF-1 levels[J]. Clinical Endocrinology, 2008, 69(1): 292-298
- [28] Molitch ME, Gilliam MP. Lymphocytic hypophysitis [J]. Hormone Research, 2007,68(S5): 145-150
- [29] Honegger J, Zimmermann S, Psaras T, et al. Growth modeling of non-functioning pituitary adenomas in patients referred for surgery[J]. European Journal of Endocrinology, 2008, 158(1): 287-294
- [30] Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas[J]. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2008, 37(1): 151-171
- [31] Daly AF, Burlacu MC, Livadariu E, et al. The epidemiology and management of pituitary incidentalomas[J]. Hormone Research, 2007, 68(suppl. 5): 195-198

(上接第 4994 页)

- [15] Zhang X, Zhang S, Yang X, et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression[J]. Mol Cancer, 2010, 9:188
- [16] Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, et al. EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lungcancers [J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(1): 13-17
- [17] Soda M, Takada S, Takeuchi K, et al. A mouse model for EML4-ALK positive lung cancer [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(50): 19893-19897
- [18] Li YJ, Ye XF, Liu JF, et al. Evaluation of EML4-ALK fusion proteins in non-small cell lung cancer using small molecular inhibitors [J]. Neoplasia, 2011,13(1):1-11
- [19] Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors [J]. N Engl J Med, 2010, 363(18):1734-1739
- [20] Wong D W, Leung E L, So K K, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS [J]. Cancer, 2009, 115(8): 1723-1733