文章编号:1000-5404(2009)12-1131-04

论著

基质金属蛋白酶-9基因多态性与食管鳞状细胞癌易感性的关联研究

傅 勇[1],胡华梅[2],谭 益[3],唐胜军[3],熊 刚[1],杨 康[1],白 云[2] (第三军医大学:[1]西南医院胸心外科,[2]基础医学部医学遗传学教研室,重庆 400038;[3]重庆市三峡中心医院胸外科,重庆 404000)

摘 要:目的 研究基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinsase-9,MMP-9)基因多态性与中国西南地区人群食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma,ESCC)的关联性。**方法** 应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphisms,PCR-RFLPs)方法检测235例食管鳞状细胞癌病例组及300例健康对照组的MMP-9 R279Q基因多态性的分布情况。**结果** ESCC患病组和健康对照组MMP-9 279R、279Q等位基因频率分别为57.7%、42.3%和51.5%、48.5%,二者有显著性差异($\chi^2=4.08$,$P=0.04$);MMP-9 279R/R基因型频率在ESCC病例组(40.5%)中显著高于对照组(29.0%)($\chi^2=20.08$,$P=0.01$);当按年龄进行分层分析时,与Q/Q基因型相比,R/R基因型能明显增加50岁以下人群ESCC的发病风险(校正*OR*值为3.39,95% *CI*为1.23~9.29)。**结论** 携带有MMP-9 279R等位基因的人群与ESCC易感性有显著关联性,MMP-9 279R/R基因型可增加患ESCC的风险。在中国西南地区人群中MMP-9 R279Q基因多态性可能是ESCC发生的危险因素之一。

关键词: 食管鳞状细胞癌;基质金属蛋白酶-9;单核苷酸多态性;易感性
中图法分类号: R394.3;R730.23;R735.1 **文献标识码:** A

Correlation between the polymorphism of matrix metalloproteinase-9 and esophageal squamous cell carcinoma patients in Southwest China

FU Yong[1], HU Hua-mei[2], TAN Yi[3], TANG Sheng-jun[3], XIONG Gang[1], YANG Kang[1], BAI Yun[2] ([1]Department of Thoracic and Cardiac Surgery, Southwest Hospital, [2]Department of Medical Genetics, College of Basic Medical Sciences, Third Military Medical University, Chongqing 400038; [3]Department of Thoracic and Cardiac Surgery, Chongqing Three Gorges Center Hospital, Chongqing 404000, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between the single nucleotide polymorphism (SNP) of Matrix metalloproteinsase-9 (MMP-9) gene and esophageal squamous cell carcinoma patients in Southwest China. **Methods** The polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphisms (PCR-RFLPs) technique was applied to analyze the MMP-9 R279Q polymorphism in normal group (300) and ESCC group (235). **Results** Frequencies of the MMP-9 279R and 279Q allele distribution in ESCC patients and healthy control were 57.7%, 42.3% and 51.5%, 48.5%, respectively ($\chi^2=4.08$, $P=0.04$). The frequency of the R/R genotype in the MMP-9 gene polymorphism increased significantly in ESCC patients (40.5%) as compared with that in the controls (29.0%) ($\chi^2=20.08$, $P=0.01$). Age-stratified analysis showed R/R genotype significantly increased the risk of ESCC in individuals younger than 50 years (adjusted $OR=3.39$, 95% $CI=1.23\sim9.29$). **Conclusion** The R allele of MMP-9 gene R279Q might be associated with the increased susceptibility to ESCC. The R homozygote might increase the risk of ESCC. Our results indicated that MMP-9 R279Q polymorphism might be associated with genetic susceptibility to ESCC in Southwest Chinese population.

Key words: esophageal squamous cell carcinoma; matrix metalloproteinsase-9; single nucleotide polymorphism; susceptibility

基金项目: 国家自然科学基金(30872549);重庆市自然科学基金(2009BA5013)
Supported by the National Natural Science Foundation of China (30872549); and the Natural Science Foundation of Chongqing (2009BA5013)
作者简介: 傅 勇,男,重庆市垫江县人,硕士研究生,主治医师,主要从事胸外科肿瘤方面的研究,现在重庆市垫江县人民医院胸外科。E-mail:fuyongd@163.com
通信作者: 杨 康,电话:(023)68754183,E-mail:yangkangmh@yahoo.com.cn
收稿日期: 2009-02-25;**修回日期:** 2009-03-16

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)是一类与肿瘤发生、侵袭密切相关的蛋白水解酶,属于Metzincin超家族。近来的研究证实MMPs通过调节细胞与其微环境之间的相互作用,从而参与了肿瘤的发生、发展过程[1]。MMP-9是MMPs家族的重要成员之一,能够有效地分解细胞外基质和基底膜的主要成分Ⅳ型胶原蛋白,从而破坏基底膜的完整性[2,3]。已有研究证实MMP-9基因多态性与胃癌、乳腺癌、结直肠癌等肿瘤发生、发展相关[4,5],但与食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)的关系目前尚不清楚。本研究应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphisms, PCR-RFLPs)分析方法,探讨MMP-9 R279Q位点基因多态性与中国西南地区人群中ESCC易感性和其转移的关系,旨在为确定MMP-9基因在中国西南地区人群ESCC病因学中的地位以及预后的预测提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究共包括了235例ESCC病例和300例健康人员对照。研究对象都是长期居住在中国西南地区(包括云南、贵州、四川、重庆等)、无血缘关系的汉族人群。病例组的资料和血标本来自2006年6月至2008年10月第三军医大学西南医院及重庆市三峡中心医院胸心外科住院手术治疗的ESCC患者,均经病理学诊断证实。健康对照组为同期在该院进行体检的健康志愿者。现吸烟或曾吸烟5支/d以上并持续2年以上者定义为吸烟者。本研究完全按照中国医学伦理会要求,征得所有研究对象知情同意。

1.2 MMP-9 R279Q基因多态性分析

1.2.1 标本采集和DNA提取 所有被研究个体均采集静脉血5 ml,经枸橼酸钠抗凝,置4 ℃冰箱保存,并于采血后1周以内用美国Promega公司生产的基因组抽取试剂盒(Wizard Genomic DNA Purification kit)提取全血基因组DNA,将DNA保存于-20 ℃冰箱内备用。

1.2.2 试剂 MMP-9基因扩增反应引物全部由Invitrogen公司合成。TaKaRa *Taq*™酶、dNTPs及PCR反应体系为大连宝生物工程公司产品。

1.2.3 PCR扩增 PCR引物设计参照文献[6]。PCR反应体积为25 μl,其中模板DNA 100 ng,10×PCR buffer 2.5 μl,$MgCl_2$ 1.5 mmol,*Taq*酶0.75U,dNTPs 200 μmol以及上、下游引物各200 nmol/L,用蒸馏水补足PCR反应体积。扩增的引物序列:5′-GAGAGATGGGATGAACTG-3′(上游),5′-GTGGTGGAAATGTGGTGT-3′(下游),产物长度439 bp。反应条件:94 ℃10 min预变性后,94 ℃变性30 s,50 ℃退火30 s,72 ℃延伸30 s,30个循环后,72 ℃继续延伸5 min。PCR反应在德国EP/Penderf PCR仪上进行。反应完成后,取5 μl PCR反应产物于1.5%琼脂糖凝胶电泳,于凝胶成像分析系统观察结果、成像。若在相应位置有清晰扩增条带(DNA样品经PCR扩增后产生439 bp片段),则进行酶切反应。

1.2.4 *Msp*Ⅰ限制性内切酶消化扩增片段 在20 μl酶切体系中加入10×T缓冲液2 μl,0.1% BSA 2 μl,*Msp*Ⅰ内切酶10 U,PCR扩增产物10 μl,用蒸馏水补足酶切反应体积,放置于37 ℃环境内酶切消化过夜。酶切产物以3%的琼脂糖凝胶电泳,于凝胶成像分析系统观察结果、成像。

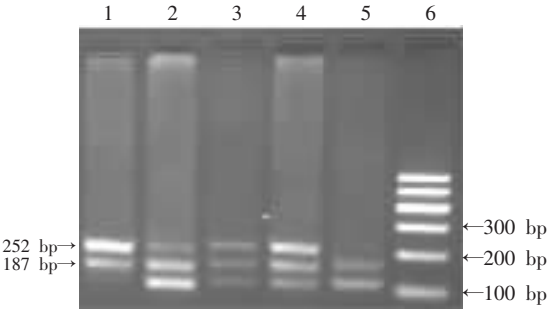
1.3 统计学分析

数据统计分析采用SPSS 13.0软件进行。用χ^2检验进行对照组基因型频率的观察值与预期值Hardy-Weinberg平衡分析。患病组与对照组的基因型分布比较采用四格表χ^2检验。以非条件Logistic回归法计算相对危险度的近似估计值比数比(odds ratio, *OR*)及其95%可信区间(confidence interval, *CI*)。

2 结果

2.1 MMP-9 R279Q PCR产物经内切酶*Msp*Ⅰ酶切结果

由于MMP-9 279R等位基因有2个酶切位点,经*Msp*Ⅰ酶切后产生187、129 bp和123 bp共3条DNA片段,279Q等位基因只有1个酶切位点,经*Msp*Ⅰ酶切后产生252 bp和187 bp共2条DNA片段(图1)。



1:279Q/Q(252 bp+187 bp);2-4:279R/Q(252 bp+187 bp+129 bp+123 bp);5:279R/R(187 bp+129 bp+123 bp);6:标准Ⅰ

图1 MMP-9 R279Q基因型分型情况

2.2 研究对象人口学分布情况

ESCC患病组及健康对照组间的年龄分别为37~84(56.9±8.2)岁、34~80(56.6±8.4)岁,差异无统计学意义($t=0.33$, $P=0.77>0.05$)。ESCC患病组及健康对照组间的男女比例分别为166例(70.6%)、69例(29.4%)和203例(67.7%)、97例(32.3%),差异无统计学意义($\chi^2=0.54$, $P>0.05$)。ESCC患病组吸烟者的比例143例(60.9%)高于对照组124例(41.3%)($\chi^2=20.08$, $P<0.001$),二者具有显著性差异,提示吸烟是患ESCC的危险因素(表1)。

2.3 MMP-9 R279Q多态位点的基因型分布

所有标本均成功进行了基因分型,重复实验的吻合率达到100%。我们对健康对照人群进行了遗传平衡检验,发现MMP-9 R279Q基因型分布符合Hardy-Weinberg平衡($\chi^2=2.95$, $P>0.05$),说明该人群具有群体代表性。

ESCC患病组和健康对照组MMP-9 279R、279Q等位基因频率分别为57.7%、42.3%和51.5%、48.5%,二者有显著性差异($\chi^2=4.08$, $P<0.05$)(表1)。MMP-9 279R/R、R/Q和Q/Q的基因型频率在ESCC患病组和健康对照组中分别为40.9%、

33.6%、25.5% 和 29.0%、45.0%、26%,二者有显著性差异($\chi^2=0.69$,$P<0.05$)。与 Q/Q 基因型相比,R/R 基因型能明显增加 ESCC 的发病风险;当按年龄进行分层分析时,与 Q/Q 基因型相比,R/R 基因型能明显增加 50 岁以下人群 ESCC 的发病风险(校正 *OR* 值为 3.39,95% *CI* 为 1.23~9.29);当按性别、吸烟进行分层分析时,与 Q/Q 基因型相比,R/R 基因型能显著增加吸烟人群 ESCC 发病风险(校正 *OR* 值和 1.78,95% *CI* 为 0.96~3.31)(表 2)。

表 1　2 组人口学分布及 MMP-9 R279Q 等位基因频率[例数(%)]

组别	对照组	病例组	*P* 值
性别			
男	203(67.7)	166(70.6)	0.46[a]
女	97(32.3)	69(29.4)	
年龄(岁)			
≤50	67(22.3)	50(21.3)	0.77[b]
>50	233(77.7)	185(78.7)	
吸烟状况			
吸烟者	124(41.3)	143(60.9)	<0.001[a]
不吸烟者	176(58.7)	92(39.1)	
MMP-9 等位基因			
R	309(51.5)	271(57.7)	0.04[a]
Q	291(48.5)	199(42.3)	

a:χ^2 检验;b:*t* 检验

由于淋巴结转移是影响恶性肿瘤患者预后的重要因素,所以我们也进行了 MMP-9 R279Q 基因多态性与 ESCC 淋巴结转移的关联性分析。如表 3 所示,ESCC 有淋巴结转移的患者中 MMP-9 279R/R、R/Q、Q/Q 基因型频率分别为 39.2%、43.1%、17.7%,ESCC 无淋巴结转移的患者中 MMP-9 279R/R、R/Q、Q/Q 基因型频率分别为 40.7%、31.5%、27.8%,二者差异无统计学意义($\chi^2=3.19$,$P>0.05$)。

表 2　食管鳞状细胞癌和对照组 MMP-9 R279Q 基因多态性分析

组别	MMP-9 基因型[例数(%)]			*OR* (95% *CI*)[a]	*P* 值[a]	*OR* (95% *CI*)[b]	*P* 值[b]
	R/R	R/Q	Q/Q				
总例数							
对照组	87(29.0)	135(45.0)	78(26.0)	1.43 (0.91~2.22)	0.11	0.76 (0.50~1.91)	0.22
病例组	96(40.9)	79(33.6)	60(25.5)				
年龄≤50 岁							
对照组	10(14.9)	32(47.8)	25(37.3)	3.39 (1.23~9.29)	0.02	0.95 (0.39~2.29)	0.91
病例组	19(38.0)	17(34.0)	14(28.0)				
年龄>50 岁							
对照组	77(33.0)	103(44.2)	53(22.8)	1.14 (0.69~1.89)	0.62	0.71 (0.43~1.17)	0.17
病例组	76(41.1)	63(34.0)	46(24.9)				
不吸烟者							
对照组	54(30.7)	80(45.4)	42(23.9)	1.17 (0.60~2.29)	0.65	0.88 (0.46~1.69)	0.71
病例组	33(35.9)	37(40.2)	22(23.9)				
吸烟者							
对照组	33(26.6)	55(44.4)	36(29.0)	1.78 (0.96~3.31)	0.07	0.74 (0.40~1.36)	0.33
病例组	62(43.4)	43(30.1)	38(26.5)				

a:R/R 基因型与 Q/Q 基因型比较;b:R/Q 基因型与 Q/Q 基因型比较

表 3　食管鳞状细胞癌淋巴结转移与 MMP-9 R279Q 基因多态性的关系

淋巴结转移情况	MMP-9 基因型[例数(%)]			*OR* (95% *CI*)[a]	*P* 值[a]	*OR* (95% *CI*)[b]	*P* 值[b]
	R/R	R/Q	Q/Q				
阳性	20(39.2)	22(43.1)	9(17.7)	1.5 (0.64~3.58)	0.35	2.15 (0.91~5.09)	0.08
阴性	75(40.7)	58(31.5)	51(27.8)				

a:R/R 基因型与 Q/Q 基因型比较;b:R/Q 基因型与 Q/Q 基因型比较

3　讨论

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)是一组 Zn^+ 依赖酶。迄今为止,已经发现人体内有 5 类 23 种 MMPs[7]。越来越多的分子流行病学研究表明 MMP-1、MMP-2、MMP-3 等基因多态性与结直肠癌、食管癌和贲门癌、肺癌等肿瘤易感性和肿瘤预后具有相关性[8-10]。

MMP-9 是 MMPs 家族中相对分子质量最大的酶,属于Ⅳ型胶原酶。人类 MMP-9 基因位于染色体 20q11.2-q13.1,包括 13 个外显子和 12 个内含子[11]。研究表明,MMP-9 在多种恶性肿瘤中呈现过表达[12,13],它一方面降解、破坏靠近肿瘤细胞表面的细胞外基质和基底膜,促使肿瘤细胞沿着破坏的基底膜向周围组织侵袭和转移;另一方面调节毛细血管内生、新生血管形成等,从而促进肿瘤的发生、侵袭和转移。Hu 等[6]在对 MMP-9 基因 R279Q、P574R、R668Q 3 个位点多态性与肺癌易感性和其转移的关联研究中报道:他们通过 744 例肺癌患者与 747 例健康人群进行病例-对照研究发现,279R、574P 是 2 个危险等位基因,与 279Q/Q 基因型相比,279R/Q、279R/R 可显著增加患肺癌及肺癌伴淋巴结转移的风险;574P/P、574P/R 与 574R/R 基因型相比,也得出上述同样的结果;然而 R668Q 的多态性与肺癌的易感性和其淋巴结转移均无明显相关性。

MMP-9 基因 R279Q(G/A)多态性位点位于第 6 外显子区,G→A 的替换可引起精氨酸转变成谷氨酰胺,从而导致特异性Ⅱ型纤维结合蛋白连接基质功能的活性改变。本研究通过对中国西南地区 235 例食管鳞状细胞癌病例和 300 例健康人员进行病例对照研究发现,在 MMP-9 R279Q 基因多态性中,携带有 MMP-9 279R 等位基因的人群与 ESCC 易感性有显著关联性,提示 MMP-9 279R 等位基因可能是 ESCC 发病的危险因素;MMP-9 R279Q 基因多态性与 ESCC 的发生也具有显著相关性,与 Q/Q 基因型相比,R/R 基因型可增加中国西南地区人群患 ESCC 疾病的风险;当按年龄进行分层分析时,与 Q/Q 基因型相比,R/R 基因型能明显增加 50 岁以下人群 ESCC 的发病风险;MMP-9 R279Q 基因多态性与 ESCC 淋巴结转移没有明显相关性,我们分析其原因可能有 2 个:①可能是因为本研究所收集的 ESCC 伴淋巴结转移的病例数(51 例)较少,有必要进一步扩大该样本量进行研究;②可能是因为 ESCC 淋巴结转移与其他 MMPs 蛋白相关联,这需要进一步实验研究验证。

本研究进行了 MMP-9 R279Q 基因多态性与 ESCC 易感性的研究,证实二者具有显著相关性,结果提示

MMP-9 R279Q 基因多态性可能通过影响 MMP-9 的酶活性,导致功能改变而发挥其在肿瘤发生、发展中的作用。本研究结果为深化了解和认识中国西南地区人群食管鳞状细胞癌发生、发展和转移的相关遗传背景提供了实验依据。

参考文献:

[1] Folgueras A R, Pendas A M, Sanchez L M, *et al*. Matrix metalloproteinases in cancer: from new functions to improved inhibition strategies [J]. Int J Dev Biol, 2004, 48(5-6): 411-424.

[2] Halbersztadt A, Halon A, Pajak J, *et al*. The role of matrix metalloproteinases in tumor invasion and metastasis[J]. Ginekol Pol, 2006, 77(1): 63-71.

[3] Ra H J, Parks W C. Control of matrix metalloproteinase catalytic activity[J]. Martix Biol, 2007, 26(8): 587-596.

[4] Matsumura S, Oue N, Nakayama H, *et al*. A single nucleotide polymorphism in the MMP-9 promoter affects tumor progression and invasive phenotype of gastric cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2005, 131(1): 19-25.

[5] Xing L L, Wang Z N, Jiang L, *et al*. Matrix metalloproteinase-9-1562C>T polymorphism may increase the risk of lymphatic metastasis of colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(34): 4626-4629.

[6] Hu Z, Huo X, Lu D, *et al*. Functional polymorphisms of matrix metalloproteinase-9 are associated with risk of occurrence and metastasis of lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(15): 5433-5439.

[7] Johansson N, Ahonen M, Kahari V M. Matrix metalloproteinases in tumor invasion[J]. Cell Mol Life Sci, 2000, 57(1): 5-15.

[8] Zinzindohoue F, Lecomte T, Ferraz J M, *et al*. Prognostic significance of MMP-1 and MMP-3 functional promoter polymorphisms in colorectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(2 Pt 1): 594-599.

[9] Su L, Zhou W, Park S, *et al*. Matrix metalloproteinase-1 promoter polymorphism and lung cancer risk[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(3): 567-570.

[10] Fang S, Jin X, Wang R, *et al*. Polymorphisms in the MMP1 and MMP3 promoter and non-small cell lung carcinoma in North China [J]. Carcinogenesis, 2005, 26(2): 481-486.

[11] Sang Q A, Douglas D A. Computational sequence analysis of matrix metalloproteinases[J]. J Protein Chem, 1996, 15(2): 137-160.

[12] 袁禧先, 张 丹, 王凤荣, 等. 基质金属蛋白酶-9 与抑癌基因 PTEN 在大肠腺瘤、大肠癌组织中的表达及意义[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(10): 1132-1136.

[13] 熊松柏, 徐 义, 蒋 彬, 等. 食管鳞状细胞癌中 MMP-9、CD-147 的表达及意义[J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(1): 42-43, 46.

(编辑 汪勤俭)

(上接 1122 页)

3 讨论

颅内蛛网膜囊肿由 Brigst 于 1831 年首先报道,其发病机制目前仍无定论,儿童 IAC 主要是先天性发育异常因素所致,也可能与感染和外伤有关[1],最常见部位是中颅窝(外侧裂),其次是桥脑小脑角,多无特征性临床表现,以间歇性头痛及/或癫痫发作为首发症状。头颅 CT 及 MRI 是确诊本病的可靠方法。

目前对有症状儿童 IAC 应采取积极的手术治疗[2]:①有颅内压增高或占位效应明显;②囊内出血或合并有脑积水;③反复癫痫发作者;④有明确的局灶性神经功能损伤症状者;⑤囊肿直径大于 3 cm 以上、可能影响脑发育及智力者。本组病例均符合上述条件。部分无症状 IAC 可以不作手术,症状可以自然消失,甚至囊肿自然消失。由于手术存在并发症及术后复发的可能,我们认为无症状的小型 IAC 或于位脑深部小型 IAC 患儿可暂不需手术,定期 CT 跟踪观察;而囊肿有进行性增大且有局部脑组织受压明显者主张行手术治疗。本组有 3 例为囊肿进行性扩大,术后囊肿较术前缩小或消失。本组对有症状的儿童 IAC 的神经内镜治疗 17 例,随诊 6 月至 4 年,取得满意疗效,与李昭杰[3]报道的疗效相近。

手术体会及并发症的防治[4]。①术前影像学检查充分了解小儿 IAC 与周围脑池、脑室的解剖关系及小儿 IAC 的解剖特点,术者须有娴熟的神经内镜操作技巧,掌握镜下的解剖学知识,避免操作失误造成的副损伤;②轻柔仔细的操作十分必要,造瘘口的选择应在最薄弱处及无血管区,先用双极电凝一小口后,在此处伸入球囊进行扩张,扩张时间须维持 1 min,且瘘口直径需大于 10 mm,使 IAC 与脑池、脑室充分交通,消除囊肿与蛛网膜下腔之间的压力梯度,从而到达囊腔缩小、消失及预防复发的目的;③对蛛网膜囊肿内层尽量剥离切除,但对于 IAC 与脑组织粘连紧密的内层,可不作强行的剥离切除,小的出血点经持续冲洗或双极电凝可以止血,大的出血点无法控制则须开颅止血;④术中须使用低电凝的输出功率 6 W,勿损伤神经与重要的穿支血管。本组 2 例因热传导致暂时的动眼神经麻痹;⑤术中使用 37°C 的林格氏液匀速冲洗,既要保证术野清晰,又不能引起脑室周围结构的刺激反应。冲洗液过多、过快、超过流出量易致术中高颅压及视丘下部干扰致术后发热,可用小剂量地塞米松予以控制;⑥严格的神经内镜消毒及术中无菌操作是预防颅内感染的基础。一旦确诊为颅内感染,需全身应用抗生素;⑦颅骨钻孔的位置应选择在最高点,并在内镜退出囊腔前充满林格氏液以防止颅内积气。若术后出现大量积气引起高颅压时,应穿刺排气;⑧术后尽早行腰穿,了解颅内压力及行血性脑脊液置换,可减轻血性脑脊液所致的发热、血管痉挛性头痛及预防蛛网膜颗粒粘连、脑积水形成。本组应用神经内镜治疗有症状的儿童 IAC,使手术微创化,手术疗效明显,而副损伤及并发症发生率明显降低,值得临床推广应用。

关键词: 蛛网膜囊肿;症状;儿童;神经内镜治疗
中图法分类号: R741.05 **文献标识码**: B

参考文献:

[1] Mazurkiewicz-Beldzinska M, Dilling-Ostrowska E. Presentation of intracranial arachnoid cysts in children: corrilation between localization and clildrin: Correlation bdtween localizstion and clinical symptoms [J]. Med Sci Monit, 2002, 8(6): CR462-CR465.

[2] 潘蔚然, 徐书刚, 董欣明, 等. 儿童颅内蛛网膜囊肿的外科治疗探讨[J]. 中华神经外科杂志, 2008, 24(6): 419-421.

[3] 李昭杰, 林志俊, 詹升全, 等. 神经内窥镜治疗颅内囊性病变[J]. 中国临床神经外科杂志, 2001, 6(3): 145-146.

[4] 冯伟文, 唐 凯. 经神经内窥镜治疗脑积水 30 例分析[J]. 中国医师进修杂志, 2008, 31(8): 41-42.

(编辑 栾 嘉)