DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.22.035

论著

文章编号:1000-5404(2003)22-2046-04

EphB2在脑膜瘤中的表达及其与瘤周水肿关系的研究

罗 超[1],许民辉[1],田 刚[1],陈龙钦[2] ([1]第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所神经外科,重庆 400042;[2]安溪县医院脑外科,福建 362400)

提 要:目的 研究酪氨酸激酶EphB2在脑膜瘤中如何表达,以及与瘤周水肿的关系,并探讨瘤周水肿(PTBE)的可能发生机制。方法 收集44例脑膜瘤病人手术切除的肿瘤标本和作为对照的14例正常脑膜标本,采用免疫组化的方法分析、评价EphB2在不同类型的脑膜瘤中表达情况,根据病人术前的MRI资料、按照0~4级5点法评估瘤周水肿等级,并探讨它们之间的关系。结果 ①EphB2在44例脑膜瘤标本表达情况:"4"级7例,"3.5"级5例,"3"级6例,"2.5"级2例,"2"级8例,"1"级13例,"0"级3例,平均"2.19"级;②EphB2在14例正常脑膜中表达情况:"1"级4例,"0"级10例;③44例病人术前MRI显示33例有不同程度的PTBE,占75%。PTBE指数分别为:"4"级4例,"3"级11例,"2.5"级4例,"2"级3例,"1.5"3例,"1"级8例,"0"11例,平均"1.82"级。结论 ①EphB2在多数脑膜瘤细胞质中表达;②EphB2在脑膜瘤中表达与瘤周水肿呈正相关,提示EphB2参与脑膜瘤PTBE。

关键词:酪氨酸激酶;脑膜瘤;瘤周水肿
中图法分类号:R345.57;R442.5;R739.45 文献标识码:A

Expression of EphB2 in meningiomas and its relationship with peritumoral brain edema

LUO Chao, XU Min-hui, TIAN Gang, CHEN Long-qin (Department of Neurosurgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of receptor tyrosine kinase EphB2 and its relationship with peritumoral brain edema (PTBE) in meningiomas and to explore the possible mechanism of PTBE in meningiomas. **Methods** A total of 44 meningioma tissue samples from patients undergoing surgery and 14 normal meninges samples as the control were collected for the examination of the immunoreactive EphB2 expression. The expressions of EphB2 in different types of meningiomas were determined by immunohistochemical method. Peritumoral brain edema was assessed on a subjective 5-point (0~4) scale based on the data from preoperative magnetic resonance imaging scan. **Results** ① The expressions of EphB2 in 44 cases of meningiomas were: scale 4 in 7 cases, scale 3.5 in 5 cases, scale 3 in 6 cases, scale 2.5 in 2 cases, scale 2 in 8 cases, scale 1 in 13 cases, scale 0 in 3 cases, mean scale 2.19. ② No expression of EphB2 was found in 10 out of the 14 normal meninges samples, but minimal (scale 1) expression of EphB2 was found in only 4 cases. ③ Preoperative MRI results showed different levels of PTBE in 33 out of 44 cases. **Conclusion** There is expression of EphB2 in the cytoplasm in most meningiomas. The expression of EphB2 in meningnioma is positively correlated with peritumoral brain edema, suggesting that EphB2 participates in PTBE of meningiomas.

Key words: EphB2; meningioma; peritumoral brain edema

脑膜瘤是颅内常见肿瘤之一,其发病率仅次于神经胶质瘤而位居第二位,临床观察发现大约60%的脑膜瘤伴有不同程度的瘤周水肿(Peritumoral brain edema, PTBE)[1]。PTBE是颅内肿瘤的一种继发性病理改变,是肿瘤的生物学效应之一,对颅内肿瘤的临床表现、诊断、治疗及预后具有重要影响;伴有PTBE的脑膜瘤患者,其临床症状往往出现较早且较重。脑膜瘤PTBE的发生机制十分复杂,目前尽管对它的发病机制的研究已取得了一些进展,但是仍然有许多问题悬而未决,值得进一步深入研究,本研究拟从细胞表面受体及配体的角度探讨脑膜瘤PTBE发病机制。

EphB2属于已知最大的酪氨酸蛋白激酶受体(Re-

作者简介:罗 超(1968-),男,重庆市人,硕士,主治医师,主要从事神经外科临床诊疗方面的研究,发表论文8篇。电话:(023)68757243

收稿日期:2002-09-06;修回日期:2002-12-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

ceptor tyrosine kinase, RTK) Eph 家族[2], EphB2 被其配体 EphrinB1 激活而导致细胞内蛋白磷酸化, 在胚胎发育及出生后的生命进程中的表现呈现差异性、重叠性及时空性[3], 在神经轴突导向、血管生成、肿瘤形成等方面具有重要功能[4]。目前, 未见有关 EphB2 在脑膜瘤中表达情况研究的报道。为此, 我们采用免疫组化的方法检测脑膜瘤组织中 EphB2 表达以及血管生成情况, 采用病人术前磁共振资料评估脑膜瘤 PTBE 程度, 旨在探讨 EphB2 在脑膜瘤组织中的表达与 PTBE 的关系, 为抗肿瘤及 PTBE 治疗提供新的策略。

1　资料与方法

1.1　病例纳入标准

①经手术病理证实为脑膜瘤者; ②保留有肿瘤病理标本者; ③保留有术前核磁共振资料者。

1.2　一般资料

大坪医院神经外科 1996 年 6 月至 2001 年 7 月手术治疗脑膜瘤患者 82 例, 符合上述纳入标准的病例 44 例。其中男性 23 例, 年龄 15～70 岁, 平均(45.5±15)岁; 女性 21 例, 年龄 18～59 岁, 平均(45±12)岁。病程 1～54 个月, 平均(20.8±11.2)个月。另收集 14 例正常脑膜进行 EphB2 染色, 观察 EphB2 在正常脑膜中表达情况。

1.3　临床表现

本组病例主要临床表现为头痛、精神障碍、肢体运动障碍、癫痫、视路受压出现视力视野改变、排尿障碍、感觉性失语或运动性失语、嗅觉减退、小脑体征、颅神经受压、颅内压增高等。

1.4　影像学资料

1.4.1　MRI 表现　　本组病例术前磁共振资料显示脑膜瘤为脑外占位病灶, 其信号与脑灰质相似, 在 T1 加权图像上, 39 例表现为等信号, 5 例表现为低信号; 在 T2 加权图像上, 41 例表现为高信号, 3 例表现为等信号; 增强扫描时多数为较均匀的强化。在 MRI 图像上脑膜瘤内部常不均一, 表现为颗粒状、斑点状或呈轮辐状, 这些与肿瘤内血管、钙化、囊性变和砂粒体及肿瘤内纤维分隔有关。MRI 对 PTBE 敏感性极高, 表现为 T1 加权图像上呈低信号和 T2 加权图像呈高信号, 并且水肿能很好地勾画出肿瘤边缘。25 例表现为广基并与硬膜相连, 肿瘤所在的脑沟、脑池闭塞, 而临近的脑沟、脑池扩大, 2 例脑膜瘤起源于静脉窦旁, 侵及静脉窦, 造成该处静脉窦阻塞, 表现为局部静脉窦变窄。本组病例显示肿瘤大小情况如下: 直径 1～3 cm 4 例; 3.1～5 cm 32 例; ＞5 cm 8 例。

1.4.2　肿瘤的部位分布　　单发肿瘤 40 例, 多发性 4 例包括大脑凸面伴鞍部 1 例、大脑凸面伴矢状窦旁 1 例、大脑凸面伴大脑镰 1 例, 大脑凸面伴听神经瘤和皮下神经纤维瘤病 1 例。大脑凸面和蝶骨嵴共 24 例, 占本组病例 54.55%。

1.5　治疗情况

1.5.1　手术原则　　根据肿瘤的部位不同选用侧卧位、仰卧位、俯卧位等; 依据肿瘤部位、大小及与周围结构的关系选择合理的手术入路, 1997 年以后全部采用显微手术, 切开脑膜后的操作都在显微镜下进行, 放大倍数多在 7～10 倍。

1.5.2　手术切除情况　　本组 44 例采用分块或整块切除的方法尽可能切除肿瘤, 达到 Simpson 1 级切除者 19 例; Simpson 2 级切除者 8 例; Simpson 3 级切除者 9 例; Simpson 4 级切除者 8 例。其中有 4 例病人两次手术, 6 例病人术后残余肿瘤采用伽玛刀治疗, 1 例病人进行普通放疗。

1.5.3　手术并发症或合并症　　1 例蝶骨嵴内侧型脑膜瘤出现颈内动脉损伤; 膜络脉前动脉损伤 2 例; 术后肢体运动障碍加重 2 例; 合并肺部感染 1 例。

1.5.4　治疗结果　　出院时按 Karnofshy(KPS)预后评分, 100～90 分(优良)共 39 例, 50 分(差)2 例, 40 分(残)2 例, 10 分(濒临死亡)1 例。

1.6　肿瘤病理类型分类

44 例脑膜瘤病理标本经病理按 WHO 2000 年颁布的新标准进行分类, 其中脑膜上皮型 15 例, 纤维细胞型 11 例, 混合型 7 例。

1.7　免疫组化染色

石蜡包埋肿瘤组织, 4 μm 连续切片, 分别进行 HE 染色和免疫组化 S-P 染色法。EphB2 山羊多克隆抗体 IgG 购自 Santa Cruz 生物技术有限公司(浓度 1∶50), SP-9003 免疫试剂盒购自北京中山生物技术有限公司, DAB 显色试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司。免疫组化实验步骤按美国 ZYMED 公司 SP-9003 试剂盒提供的操作步骤进行: ① 切片及防脱片处理; ② 切片脱蜡至水; ③ 蒸馏水新鲜配置 3% H_2O_2, 室温处理 5～10 min 以灭活内源性过氧化物酶的活性; ④ 以蒸馏水冲洗 2 min×3 次。PBS 浸泡 5 min; ⑤ 抗原热修复: 采用微波炉进行抗原热修复; ⑥ 切片滴加 5～10 正常动物血清(PBS)封闭, 室温孵育 10 min。倾去血清, 勿洗, 滴加一抗或一抗工作液, 4 ℃孵育过夜; ⑦PBS 冲洗, 5 min×3 次; ⑧ 滴加第二代生物素标记二抗工作液, 37 ℃孵育 30 min; ⑨PBS 冲洗, 5 min×3 次; ⑩ 滴加第二代辣根酶标记链霉卵白素工作液, 37 ℃孵育 30 min; ⑪PBS 冲洗, 5 min×3 次; ⑫DAB 显色(棕色); ⑬自来水冲洗, 苏木素复染, 梯度乙醇脱水, 二甲苯透明, DPX 封片。

1.8　实验结果的判定

1.8.1　EphB2 表达　　瘤细胞胞质出现棕黄色颗粒并且背景清晰者为阳性, 见图 1。每张切片随机选取 3 个视野(×400), 采用两人单盲法观测瘤细胞胞质的相对染色强度, 并将染色强度半定量定为 0～4 共 5 个等级[5]: "0" 级表示未见染色; "1" 级表示轻微模糊染色或染色的阳性细胞数少于 25%; "2" 级表示轻度染色或染色的阳性细胞数大于或等于 25%, 但小于 50%; "3" 级表示中度染色或染色阳性的细胞数大于或等于 50%, 但小于 75%; "4" 级表示重度染色或染色阳性的细胞数大于或等于 75%; 半级表示介于两级之间者[6,7]。

1.8.2　免疫组化染色对照设计　　以 PBS 液代替一抗作为阴性对照; 采用经实验证实明显表达 EphB2 和 EphrinB1 的小细胞肺癌病理标本(Small cell lung carcinoma, SCLC)作为阳性对照[8]。

1.8.3　脑膜瘤 PTBE 指数判定　　根据病人术前磁共振(MRI)资料评判脑膜瘤 PTBE 等级: PTBE 分为 0～4 级[9], "0" 级表示

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

术前 MRI 未见水肿带;“1”级表示水肿带宽度≤2 cm;“2”级表示水肿带介于 2 cm~1/2 半球者;“3”级表示水肿带介于 1/2 半球和半球之间者;“4”级表示两处以上脑组织产生水肿带并且至少一侧水肿带≥1/2 半球者或一处水肿带≥半球者;任何介于其间者可加减半级。

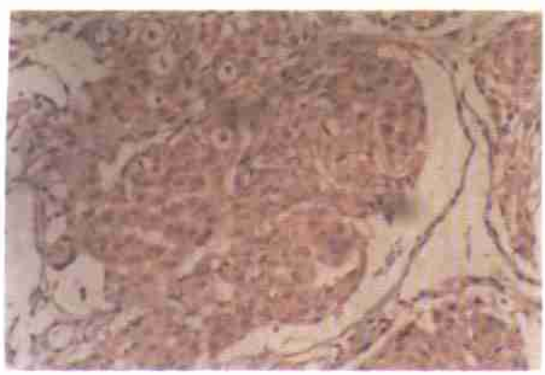


图 1 EphB2 在脑膜瘤细胞胞质中阳性染色 (S-P× 200)

Fig 1 EphB2 positive staining in the cytoplasm of meningioma (S-P× 200)

1.9 统计学处理

测得的数据均为等级资料,应用统计分析软件SPSS10.0 版进行统计分析,统计方法采用秩和检验(Wilcoxon signed rank test and Krushal-Wallis test)和 Spearman 等级相关。

2 结果

2.1 EphB2 在 44 例脑膜瘤标本表达情况

“4”级7 例,“3.5”级5 例,“3”级6 例,“2.5”级2 例,“2”级8 例,“1”级 13 例,“0”级 3 例,平均“2.19”级;EphB2 在 14 例正常脑膜中表达情况:“1”级 4 例,“0”级 10 例 PTTG。

33 例出现不同程度的 PTBE,占 75%。44 例病人术前的 PTBE 指数分别为:“4”级 4 例,“3”级 11 例,“2.5”级 4 例,“2”级 3 例,“1.5”级 3 例,“1”级 8 例,“0”级 11 例,平均“1.82”级。

2.2 EphB2 在脑膜瘤中表达与 PTBE 关系

EphB2 与 PTBE 的相关系数为 0.896,$P<0.01$;结果显示 EphB2 在脑膜瘤中表达与 PTBE 呈正相关。

2.3 病人性别、年龄,脑膜瘤部位、病理类型及大小与 PTBE、EphB2 表达的关系

病人性别、年龄、肿瘤位置(幕下、蝶骨嵴和大脑凸面)与 PTBE、EphB2 在脑膜瘤中表达状况无关($P>0.05$);脑膜瘤病理类型(脑膜上皮型、纤维细胞型和混合型)与 PTBE 无关($P>0.05$),对 EphB2 在脑膜瘤中表达有影响($P<0.05$);肿瘤大小对 PTBE 有影响($P<0.05$),与 EphB2 在脑膜瘤中表达无关($P>0.05$)。

3 讨论

3.1 EphB2 在脑膜瘤中表达情况

目前已明确的 Eph 受体和 Ephrin 配体共有 14 个成员[9],Eph 激酶组成了受体酪氨酸激酶的最大家族。Eph 是新发现的酪氨酸蛋白激酶受体家族(RTK)中最大的分支,其分布广泛,结构上高度保守,参与神经系统细胞间相互作用,并与轴突发育路径有关;最近的研究资料显示 Eph 家族蛋白与肿瘤发生相关。

EphA1 作为这个基因家族第一个受体,最早是从产生促红细胞生成素的肝细胞瘤细胞系中分离出[2]。已发现乳腺癌、肝癌、肺癌和结肠癌显示出这种受体的高表达。另外,在 NIH3T3 细胞中 EphA1 的过度表达导致在软琼脂中形成病灶,在裸鼠中形成肿瘤[10]。

目前研究显示黑色素瘤细胞中可见 EphA2 过度表达,而在正常的黑色素细胞中不能检测出。黑色素瘤 EphA2 的表达水平是远处转移病灶明显高于原发病灶。EphA3 在一些造血系统肿瘤和淋巴细胞肿瘤细胞系中存在过度表达。Kiyokawa 等[11] 发现在 31 例肿瘤细胞系的实验中约 1/3 的病例检测出 EphB2 过度表达,在检测的胃部肿瘤和一些食管及结肠肿瘤中约有 75%存在 EphB2 过度表达。在一些乳腺和皮肤起源的肿瘤细胞系中可检测出 EphB3。但是,目前未见 EphB2 在脑膜瘤中表达的文献报道。

本实验研究显示 EphB2 在大多数脑膜瘤细胞胞质中表达。EphB2 在 44 例脑膜瘤中 28 例呈阳性或强阳性表达,13 例呈弱阳性表达,3 例无表达;而在对照的 14 例正常脑膜中有 8 例无 EphB2 表达,其余 6 例均呈弱阳性表达;说明 EphB2 在正常脑膜上皮中均无表达或弱阳性表达。通过非参数统计(Nonparametric statistics)表明,EphB2 在脑膜瘤细胞胞质中表达具有统计学意义。EphB2($P<0.05$)在 3 个主要的病理类型(脑膜上皮型、纤维细胞型和混合型)中表达有差异。

3.2 EphB2 在脑膜瘤中表达与 PTBE 的关系

本实验研究显示 75%病例显示 PTBE,这与 Bitzer 等[1] 的报道相符;病人性别、年龄与 PTBE 无关,这与 Goldman 等[5] 的研究一致;肿瘤分布部位(幕下、蝶骨嵴和大脑凸面)和病理类型与 PTBE 无关,而 Goldman 等[5] 研究发现肿瘤病理类型对 PTBE 有轻微影响;Inamur 等[12] 发现额部和蝶骨嵴脑膜瘤比其他部位的脑膜瘤更易出现 PTBE,其结论的差异可能与本组的样本量较少有关;我们发现肿瘤大小对 PTBE 有一定影响($P<0.05$),这与 1997 年 Bitzer 等[13] 对 1 组 175 例病例患者所进行的回顾性研究结论一致。但 Vries 等[14] 对 60 例脑膜瘤患者所作的回顾性研究却发现 PTBE 与肿瘤大小无关。

脑膜瘤 PTBE 的发生机制十分复杂,与多种因素有关,各种因素之间又相互联系,相互调控。如在基因表达水平上,PDGF 类分子可调控单核细胞化学趋化蛋

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

白-1(MCP-1)的表达, 引起巨噬细胞浸润脑膜瘤, 诱发血管通透因子(VEGF/VPF)释放[5,15], 导致 PTBE。PDGF 类分子还可通过细胞内传导蛋白 RAS 调控 VEGF/VPF 表达; 而 VEGF/VPF 与孕激素受体以及前列腺素之间亦存在联系[16]。此外, 血小板活化因子[17]、类固醇激素等蛋白相关因子[18~20]等也参与 PTBE 形成。在肉眼可见的宏观水平上, 软膜血供成为 VEGF/VPF 形成 PTBE 的条件[1]; 脑组织与肿瘤之间接触面的变化也参与 PTBE 的形成[21]; Bitzer 等[22]提出了水动力学过程参与脑膜瘤 PTBE 形成的假说。

本研究显示 EphB2 在脑膜瘤细胞胞质内表达, 并且这种表达与血管生成明显正相关, 说明 EphB2 可促进肿瘤血管生成。而血脑屏障(BBB)是血液和脑组织之间独特的物质交换系统, 它是 3 个脑屏障中最重要组成部分。BBB 在在结构上包括毛细血管内皮细胞及内皮细胞间的紧密连接、基膜以及神经胶质细胞突起 3 部分, 其中毛细血管内皮细胞及细胞间的紧密连接是 BBB 的形态学基础。经电子显微镜等手段研究已经证实[23], 脑膜瘤所伴发的 PTBE 属于病理分类上的血管源性脑水肿, 即由于毛细血管通透性增高, BBB 功能受损, 血液内蛋白等大分子物质透入细胞外间隙, 从而引起水分在组织间隙潴留, 它又称为细胞外脑水肿。因此, 我们推测 EphB2 所诱发的新生血管可能存在结构和功能缺陷, 致使脑膜瘤周围的血脑屏障结构和功能障碍, 出现 PTBE。当然, EphB2 参与脑膜瘤 PTBE 形成的确切机制尚有待于进一步研究。这一设想将为临床治疗脑膜瘤 PTBE 提供新的思路, 可以从分子水平治疗 PTBE, 改善病人预后, 提高病人生存质量。

参考文献:

[1] Bitzer M, Wockel L, Luft A R, *et al*. The importance of pial blood supply to the development of peritumoral brain edema in meningiomas[J]. J Neurosurg, 1997, 87(3): 368—373.

[2] Hirai H, Maru Y, Hagiwara K, *et al*. A novel putative tyrosine kinase receptor encoded by the eph gene[J]. Science, 1987, 238(4834): 1717—1720.

[3] Wang H U, Chen Z F, Anderson D J. Molecular distinction and angiogenic interaction between embryonic arteries and veins revealed by ephrin—B2 and its receptor Eph-B4[J]. Cell, 1998, 93(5): 741—753.

[4] Himanen J P, Henkemeyer M, Nikolov D B. Crystal structure of the ligand—binding domain of the receptor tyrosine kinase EphB2[J]. Nature, 1998, 396(6710): 486—491.

[5] Goldman C K, Bharara S, Palmer C A, *et al*. Brain edema in meningiomas is associated with increased vascular endothelial growth factor expression [J]. Neurosurgery, 1997, 40(6): 1269—1277.

[6] Weidner N, Folkman J, Pozza F, *et al*. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma [J]. J Natl Cancer Inst, 1992, 84(24): 1875—1887.

[7] 赵士彭, 赵　发, 郭伶俐. 肿瘤微血管密度研究进展[J]. 国外医学外科学分册, 28(1): 1—3.

[8] Tang X X, Brodeur G M, Campling B G, *et al*. Coexpression of transcripts encoding EPHB receptor protein tyrosine kinases and their Ephrin-B ligands in human small cell lung carcinoma[J]. Clin Cancer Research, 1999, 5(2), 455—460.

[9] Anonymous. Unified nomenclature for Eph family receptors and their ligands, the ephrins. Eph Nomenclature Committee[J]. Cell, 1997, 90(3): 403—404.

[10] Maru Y, Hirai H, Takaku F. Overexpression confers an oncogenic potential upon the eph gene[J]. Oncogene, 1990, 5(3): 445—447.

[11] Kiyokawa E, Takai S, Tanaka M, *et al*. Overexpression of ERK, an EPH family receptor protein tyrosine kinase, in various human tumors[J]. Cancer Res, 1994, 54(14): 3645—3650.

[12] Inamura T, Nishio S, Takeshita I, *et al*. Peritumoral brain edema in meningioma-influence of vascular supply on its develop[J]. Nurosurgery, 1992, 31(2): 179—185.

[13] Bitzer M, Wockel L, Morgalla M, *et al*. Peritumoral brain edema in intracranial meningioma: influence of tumour size, location and histology [J]. Acta Neurochir, 1997, 139(12): 1136—1142.

[14] Vries J D, Wakhloo A K. Cerebral edema associated with WHO-Ⅰ, WHO-Ⅱ, WHO-Ⅲ-meningiomas: correlation of clinical, computed tomographic, operative and histological findings[J]. Acta Neurochir(Wien), 1993, 125(1—4): 34—40.

[15] Provias J, Claffey K, delAguila L, *et al*. Meningiomas: role of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in angiogenesis and peritumoral edema[J]. Neurosurgery, 1997, 40(5): 1016—1026.

[16] Sato K, Kuratsu J, Takeshima H, *et al*. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in meningiomas[J]. J Neurosurg, 1995, 82(5): 874—878.

[17] Hirashima Y, Hayashi N, Fukuda O, *et al*. Platelet—activating factor and edema surrounding meningiomas[J]. J Neurosurg, 1998, 88(2): 304—307.

[18] Carroll R S, Zhang J, Dashner K, *et al*. Androgen receptor expression in meningiomas[J]. J Neurosurg, 1995, 82(3): 453—460.

[19] Carroll R S, Glowacka D, Dashner K, *et al*. Progesterone receptor expression in meningiomas[J]. Cancer Res, 1993, 53(6): 1312—1316.

[20] Maiuri F, Montagnani S, Iaconetta G, *et al*. Correlation between sex hormone receptors and peritumoral edema in intracranial meningiomas[J]. J Neurosurg Sci, 1994, 38(1): 29—33.

[21] Bitzer M, Klose U, Nagele T, *et al*. The significance of morphological changes in the brain-tumor border area for the pathogenesis of brain edema in meningiomas: magnetic resonance tomographic and intraoperative studies [J]. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr, 1999, 171(1): 32—37.

[22] Bitzer M, Nagele T, Geist-Barth B, *et al*. Role of hydrodynamic processes in the pathogenesis of peritumoral brain edema in meningiomas[J]. J Neurosurg, 2000, 93(4): 594—604.

[23] 滕良珠, 浦佩玉, 薛庆澄, 等. 脑膜瘤血管内皮细胞超微结构改变与 PTBE[J]. 中国神经精神疾病杂志, 1997, 23(6): 337—340.

(编辑　张　宁)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net