

- 1635.
- [17] Milosevic MF, Frost PJ, Laperriere NJ, et al. Radiotherapy for atypical or malignant intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 34(4):817-822.
  - [18] Dziuk TW, Woo S, Butler EB, et al. Malignant meningioma; an indication for initial aggressive surgery and adjuvant radiotherapy. *J Neurooncol*, 1998, 37(2):177-188.
  - [19] Mattozo CA, De Salles AA, Klement IA, et al. Stereotactic radiation treatment for recurrent nonbenign meningiomas. *J Neurosurg*, 2007, 106(5):846-854.
  - [20] Rosenberg LA, Prayson RA, Lee J, et al. Long-term experience with World Health Organization Grade III (malignant) meningiomas at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(2):427-432.
  - [21] Sughrue ME, Sanai N, Shangari G, et al. Outcome and survival following primary and repeat surgery for World Health Organization Grade III meningiomas. *J Neurosurg*, 2010, 113(2):202-209.
  - [22] Hug EB, DeVries A, Thornton AF, et al. Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose, 3D-conformal radiation therapy. *J Neurooncol*, 2000, 48(2):151-160.
  - [23] Boskos C, Feuvret L, Noel G, et al. Combined proton and photon conformal radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(2):399-406.
  - [24] Norden AD, Drappatz J, Wen PY. Targeted drug therapy for meningiomas. *Neurosurg Focus*, 2007, 23(4):E12.
  - [25] Chamberlain MC, Glantz MJ, Fadul CE. Recurrent meningioma: salvage therapy with long-acting somatostatin analogue. *Neurology*, 2007, 69(10):969-973.
  - [26] 何承彪, 姜冰, 马志明, 等. 间变型脑膜瘤术后椎管内转移1例. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2009, 36(5):406-407.

## 脑膜瘤的易感基因研究进展

黄冠又<sup>1</sup> 冯浩<sup>2</sup> 郝淑煜<sup>1</sup> 万虹<sup>2</sup> 综述 张俊廷<sup>1</sup> 审校

1. 首都医科大学附属天坛医院神经外科, 北京 100050

2. 首都医科大学附属天坛医院神经外科研究所, 北京 100050

**摘要:** 脑膜瘤是颅内常见的良性肿瘤, 研究发现脑膜瘤的发生与很多因素相关。脑膜瘤的研究应从多基因水平考虑, 单核苷酸多态性作为一种新的研究肿瘤基因改变的方法, 在脑膜瘤的研究中有重要作用。研究显示一些基因的遗传多态性与脑膜瘤发生有一定联系。本文就有关 DNA 损伤修复基因、叶酸代谢基因、药物代谢基因、细胞凋亡基因等基因多态性与脑膜瘤易感性关系研究进展综述如下。

**关键词:** 脑膜瘤; 单核苷酸多态性; 遗传易感性

脑膜瘤 (Meningioma) 是起源于蛛网膜帽状细胞的肿瘤, 占颅内原发肿瘤的 13% ~ 26%<sup>[1]</sup>。脑膜瘤的发生可能与脑外伤、电离辐射、激素等因素有关, 但发病机制仍不清楚<sup>[2]</sup>。脑膜瘤的遗传因素研究越来越受到关注。单核苷酸多态性 (Single nucleotide polymorphism, SNP) 作为第三代遗传标记, 在基因定位、遗传疾病等研究中发挥重要作用, 通过对原发性颅脑肿瘤 (以胶质瘤和脑膜瘤为主) 分子

流行病学研究, 发现一些基因在脑肿瘤的发生发展中起重要作用, 如 DNA 损伤修复基因、叶酸代谢基因、药物代谢基因以及细胞凋亡基因等<sup>[3]</sup>。通过认识和深入了解脑膜瘤分子水平上的发生发展机制, 对于分子水平上的治疗有着显著意义<sup>[4]</sup>。

### 1 DNA 修复基因与脑膜瘤易感性

DNA 修复 (DNA repair) 是细胞对 DNA 损伤后的修复反应, 如果 DNA 的损伤后不能修复, 则可能

**基金资助:** 首都医学发展科研基金 (项目编号: 2007-2064)

**收稿日期:** 2010-12-16; **修回日期:** 2010-03-07

**作者简介:** 黄冠又 (1982-), 男, 在读硕士研究生, 主要从事脑膜瘤的基础和临床研究。

**通讯作者:** 张俊廷 (1955-), 男, 北京天坛医院神经外科中心副主任, 博士研究生导师, 主要从事颅底及脑干肿瘤的临床及基础研究。

影响体细胞的功能或生存。目前已知人类细胞存在多种 DNA 修复途径<sup>[5]</sup>,包括碱基切除修复、DNA 双链断裂修复、核苷酸切除修复、错配修复等,其中碱基切除修复和核苷酸切除修复是 DNA 损伤修复的主要途径。国内有报道运用 TaqMan 低密度表达芯片技术检测 DNA 损伤修复基因在胶质瘤组织表达情况,发现基因表达下调与胶质瘤的发生密切相关,这对于发现新的肿瘤相关基因提供一种新的途径<sup>[6]</sup>。目前国内尚未见 DNA 修复基因的多态位点与脑膜瘤易感性关系的报道。

### 1.1 碱基切除修复 (Base-excision repair, BER)

碱基切除修复基因在维护基因组稳定及抑制肿瘤发生等方面具有重要作用,其表达异常与多种肿瘤相关<sup>[7]</sup>。参与碱基切除修复的分子有核酸内切酶、DNA 聚合酶  $\beta$ 、DNA 连接酶 III 等。研究较多的碱基切除修复基因是 X 线修复交叉互补基因 1 (X-ray repair cross-complementing group 1, XRCC1)。

XRCC1 定位于染色体 19q13.2,编码的蛋白质与 DNA 连接酶 III 相互作用,修复 DNA 单链断裂,并与 DNA 聚合酶  $\beta$  一起进行碱基切除修复,对维持基因组完整性有重要作用。对人类 XRCC1 基因序列分析表明,XRCC1 存在 60 多个 SNPs,但研究最多的主要是 3 个 SNPs: Arg194Trp、Arg280His 和 Arg399Gln,这 3 个 SNPs 与多种肿瘤发病风险相关。关于 XRCC1 基因多态性与脑膜瘤关联研究主要见于欧美人群,亚洲人群较少。

Cengiz 等<sup>[8]</sup>报道 XRCC1 Arg399Gln 基因型与脑膜瘤发病无相关性,而 XRCC1 Gln399Gln 基因型能增加其脑膜瘤发病危险性。因 Arg399Gln 基因多态性存在种族和地域差异<sup>[9]</sup>,因此研究结果可能会有差异。现已知电离辐射与脑膜瘤发病风险有一定关系<sup>[2]</sup>,而 XRCC1 在电离辐射导致的 DNA 损伤修复中起重要作用,因此,XRCC1 在脑膜瘤的发生中可能起一定作用。

### 1.2 DNA 双链断裂修复 (Double-strand Break repair, DSB)

DNA 双链断裂是关键性损伤,极易引起细胞死亡,主要由复制错误或外源性因素(如离子辐射)引起,其修复途径包括同源重组(HR)和非同源末端连接(NHEJ),参与修复的分子较多,与脑膜瘤相关的基因主要是 X 线修复交叉互补基因 3 (X-ray repair cross-complementing group 3, XRCC3) 和毛细血管扩张性共济失调症突变基因 (Ataxia telangiectasia

mutated gene, ATM)。

XRCC3 是重要的 DNA 修复基因,定位于染色体 14q32.3,编码的蛋白是重要的双链修复因子,主要参与 DNA 损伤的同源重组修复和维持染色体稳定性,若染色体发生变异则可导致肿瘤发生。XRCC3 基因主要的 SNP 是 Thr241Met,与多种肿瘤的易感性相关,而且存在种族和病种差异。Kiuru 等<sup>[10]</sup>研究结果显示 XRCC1 Gln399Gln 和 XRCC3 Thr241Thr 的联合基因型能增加脑膜瘤发病风险,携带纯合突变基因型 XRCC1 Gln399Gln 和 XRCC3 Met241Met 一定程度也能增加脑膜瘤发病风险。Sadetzki 等<sup>[11]</sup>对以色列多民族进行研究,显示无论携带纯合子还是杂合子的 XRCC3 Thr241Met SNP 与脑膜瘤发病风险无关联。

ATM 基因位于染色体 11q22-q23,在调控细胞凋亡和 DNA 损伤修复方面起重要作用。ATM 基因的错配突变与肿瘤发病风险率的增加有显著相关<sup>[12]</sup>。关于 ATM 基因与脑膜瘤易感性方面研究较少。Malmer 等<sup>[13]</sup>分析 ATM 基因的 5 个多态位点,单倍体研究表明 ATM 基因多态性与脑膜瘤发生有显著相关。

### 1.3 核苷酸切除修复 (Nucleotide excision repair, NER)

NER 是人类主要的 DNA 损伤修复途径,是机体抵御致癌的主要防御机制。在一系列酶作用下,将 DNA 分子中受损伤部分切除,并以完好的链为模板,合成和连接使 DNA 恢复原来的正常结构。主要涉及的核苷酸切除修复基因有:着色性干皮病基因 C (xeroderma pigmentosum group C, XPC)、切除修复交叉互补基因 1 (excision repair cross-complementation group 2, ERCC1)、XPD/ERCC2 及 XPF/ERCC4 等,与脑膜瘤易感性相关的 NER 基因主要有: XPD/ERCC2 和 XPF/ERCC4。ERCC2 在核苷酸切除修复系统中起 DNA 解螺旋作用,可以降低 DNA 的修复能力,并增加肿瘤发生的易感性,ERCC4 则在移除 DNA 损伤片段上起作用。Sadetzki 等<sup>[11]</sup>应用 MassArray 系统进行 SNP 分型,表明 ERCC2 基因内 SNPs 中, A 等位基因能增加脑膜瘤发病风险。Rajaraman 等<sup>[14]</sup>从 26 个基因中选取 36 个 SNPs 作为研究对象,发现核苷酸切除修复基因 ERCC4 多态位点 SNP (rs1800067) 能增加脑膜瘤的易感性。

## 2 药物代谢酶基因多态与脑膜瘤易感性

药物代谢的相关基因是重要的肿瘤易感基因,

主要包括细胞色素氧化酶 CYP450 家族和谷胱甘肽 S 转移酶 (GSTs) 类。人类 GSTs 家族中 GSTT1、GSTM1 和 GSTP1 有多个多态位点,基因型在人群分布有一定差异。有研究<sup>[15]</sup>表明 GSTM1 null 基因型与脑膜瘤易感性有关,而 GSTT1 null 基因型和 GSTP1 基因多态 Ile105 Val, Val105 Val 与脑膜瘤的发病无任何关联,并且这些基因的多态性与吸烟患者的肿瘤风险也无关联。Rose 等<sup>[16]</sup>对 GSTs 基因多态性与脑肿瘤关联作 Meta 分析,发现 GST 多个基因多态位点与胶质瘤无相关,而 GSTT1 null 基因型则显著增加脑膜瘤的发病风险。

### 3 叶酸代谢基因多态与脑膜瘤易感性

叶酸代谢基因 (Folate metabolism genes) 也是重要的肿瘤易感基因。亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 基因存在两种常见 SNPs: C677T 和 A1298C。国外资料<sup>[17]</sup>显示 MTHFR 基因单倍型 C677T-A1298C 与脑膜瘤的发病风险增加有关,这两个多态位点的基因型在不同种族的分布具有差异,并且 MTHFR 677TT 基因型能降低肿瘤分子全基因组 DNA 甲基化和启动子区 DNA 甲基化,这可能是脑膜瘤发生的原因之一。

### 4 细胞凋亡基因多态与脑膜瘤易感性

细胞凋亡 (apoptosis) 在肿瘤发生、肿瘤治疗、胚胎发育、神经系统发育等过程中起重要作用。肿瘤的发生与细胞凋亡的调节紊乱有关。导致肿瘤发生的核心因素是基因调控的失常,其中非常重要的是细胞凋亡的抑制。关于细胞凋亡调节分子有很多,以 Caspases 家族最具代表性。

Caspase-8 (CASP8) 是 caspase 家族之一,是重要的细胞凋亡调控基因。CASP8 蛋白由位于人类 2 号染色体 2q33 的 CASP8 基因编码。CASP8 基因多态性研究较多的位点有: D302H、-652 6N del、Ex14-271A > T 和 Ex13 + 51G > C。Sun 等<sup>[18]</sup>报道 CASP8 基因启动子区多态性 -652 6N del 可影响基因的表达或蛋白的功能,与多种肿瘤的发病风险相关,该多态性与脑膜瘤相关性的研究尚无报道。Bethke 等<sup>[19]</sup>通过病例对照研究发现 CASP8 D302H 与脑膜瘤易感性无相关,但与胶质瘤的发病风险增加有关<sup>[20]</sup>。而 Rajaraman 等<sup>[21]</sup>研究认为 CASP8 D302H 与脑膜瘤发病有关,并且 CASP8 Ex14-271A > T 突变基因型与脑膜瘤的发病风险降低相关, CASP8 Ex13 + 51G > C 的突变却可增加脑膜瘤发病风险,这两个多态位点的单倍型 CT 与脑膜瘤

发病风险增加有关,可能与 2 号染色体区的连锁不平衡以及基因的功能多态性有关<sup>[21]</sup>。

### 5 其他

RAD54L 基因是 DNA 依赖 ATP 酶家族 SNF2/SWI2 成员之一,在细胞有丝分裂和减数分裂再结合方面起作用,被认为是乳腺癌的候选抑癌基因。研究表明<sup>[22]</sup> RAD54L 基因多态性 2290C/T 中 T 等位基因和脑膜瘤进展有关,并认为 2290C/T 多态位点可作为脑膜瘤的一个遗传标记。

表皮生长因子 (EGF) 能够激活信号传导通路,引起细胞分化、增殖,位于染色体 4q25 的 EGF 基因多态性与脑膜瘤发病有一定联系。Almeida 等<sup>[23]</sup>发现 EGF 基因多态性 A61G 携带纯合子 G 可能与脑膜瘤易感性有关。

范可尼贫血相关基因 BRIP1 (又称乳腺癌易感基因交联蛋白 1),是第一个被发现与范可尼贫血相关的基因,定位于染色体 17q22。不仅与 DNA 修复相关,而且该基因的截短突变可增加乳腺癌的易感性<sup>[24]</sup>。Bethke 等<sup>[25]</sup>从 136 个 DNA 修复基因中分析 1127 个标记 SNPs,并进行病例对照研究,同时分析可能与脑膜瘤易感性相关的 388 个功能性 SNPs,结果显示位于基因 BRIP1 内含子 4 区的 SNP rs4968451,能显著增加脑膜瘤的发病风险。BRIP1 基因参与 DNA 双链断裂修复的同源重组途径,在 DNA 解链酶中可编码一个 DEAH-box,与乳腺癌易感基因 BRCA1 的 C 末端相互交联, BRIP1 基因缺陷容易发生乳腺癌,研究人员推测该基因可能与脑膜瘤发病有关,因为乳腺癌是发生脑膜瘤的一个危险因素,反之亦然。而且它们的细胞膜上均有雌孕激素受体的表达,外源性激素可间接增加脑膜瘤发病率。虽然没有证据表明雌激素能控制 BRIP1 的表达,但 BRIP1 基因存在一些雌激素反应原件 (Estrogen response elements),而且主要位于 SNP rs4968451,这可能是与脑膜瘤发病有关的原因<sup>[26]</sup>。

脑膜瘤从良性进展到恶性的过程中,端粒酶激活可能也起一定作用。端粒酶是一种特殊的反转录 RNA 依赖性 DNA 聚合酶,肿瘤标本中 85% 以上端粒酶呈阳性,且恶性度越高其活性水平越高。人端粒酶逆转录酶 (hTERT) 是人端粒酶的催化亚基,在端粒酶活性水平调节及肿瘤形成起关键作用。国内报道<sup>[27]</sup>端粒酶活性及 hTERT 表达和脑膜瘤恶性度关系密切,端粒酶阳性、hTERT 表达阳性与肿

瘤高侵袭性、预后不良有关。已有研究发现, hTERT 的一个串连重复序列多态 (MNS16A) 可调控该基因的表达, 影响端粒酶活性, 从而可能潜在地影响个体对肿瘤的易感性。但 Andersson 等<sup>[28]</sup>报道 hTERT 多态性 MNS16A 与脑膜瘤及胶质瘤的发病风险并无关联, 具体原因尚不清楚, 可能是因为 MNS16A 具有较弱的抑制活性, 产生较多的 hTERT 反义引物和 hTERT RNA 表达缺乏, 从而减弱端粒酶活性。

## 6 脑膜瘤研究展望

除了上述脑膜瘤易感基因研究外, 还有一些基因与脑膜瘤发病相关性的研究。但由于人群数量、种族或民族及地域差别, 目前易感基因的研究仍未取得一致的研究结果。近年来, 脑膜瘤的基础研究取得显著成绩, 尤其在分子生物学及遗传学方面, 但在脑膜瘤分子水平和基因水平上目前尚缺乏系统及综合性研究, 因此国内外学者未来的研究应该着重于脑膜瘤的基因定位, 对多个种族群体通过大规模病例对照研究, 寻找脑膜瘤的易感基因并进行广泛而深入的研究, 进一步了解脑膜瘤发病机制, 提高治疗预后。

## 参 考 文 献

- [1] Marosi C, Hassler M, Roessler K, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, 67(2): 153-171.
- [2] Wiemels J, Wrensch M, Claus EB, et al. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol*, 2010, 99(3): 307-314.
- [3] Gu J, Liu Y, Kyritsis AP, et al. Molecular epidemiology of primary brain tumors. *Neurotherapeutics*, 2009, 6(3): 427-435.
- [4] Simon M, Boström JP, Hartmann C, et al. Molecular genetics of meningiomas: From basic research to potential clinical applications. *Neurosurgery*, 2007, 60(5): 787-798.
- [5] Pallis AG, Karamouzis MV. DNA repair pathways and their implication in cancer treatment. *Cancer Metastasis Rev*, 2010, 29(4): 677-685.
- [6] 姜政, 胡锦涛, 李新钢, 等. TaqMan 低密度表达芯片检测 DNA 损伤修复基因在原发胶质瘤中的表达研究. *中华神经外科杂志*, 2007, 23(2): 91-95.
- [7] Frosina G. Tumor suppression by DNA base excision repair. *Mini-Rev. Med. Chem*, 2007, 7(7): 727-743.
- [8] Cengiz SL, Acar H, Inan Z, et al. Deoxy-ribonucleic acid repair genes XRCC1 and XPD polymorphisms and brain tumor risk. *Neurosciences*, 2008, 13(3): 227-232.
- [9] 杨志惠, 戴穹, 韦叶生. 中国和泰国人群 DNA 修复基

因 XRCC1 多态性研究. *广东医学*, 2006, 27(11): 1661-1663.

- [10] Kiuru A, Lindholm C, Heinaavaara S, et al. XRCC1 and XRCC3 variants and risk of glioma and meningioma. *J Neurooncol*, 2008, 88(2): 135-142.
- [11] Sadetzki S, Flint-Richter P, Starinsky S, et al. Genotyping of patients with sporadic and radiation-associated meningiomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(4): 969-976.
- [12] Dombrowsky SL, Weischer M, Allin KH, et al. Risk of cancer by ATM missense mutations in the general population. *J Clin Oncol*, 2008, 26(18): 3057-3062.
- [13] Malmer BS, Feychting M, Sara Lindstrom SL, et al. Genetic variation in p53 and ATM haplotypes and risk of glioma and meningioma. *J Neurooncol*, 2007, 82(3): 229-237.
- [14] Rajaraman P, Hutchinson A, Wichner S, et al. DNA repair gene polymorphisms and risk of adult meningioma, glioma, and acoustic neuroma. *Neuro-Oncology*, 2010, 12(1): 37-48.
- [15] Pinarbasi H, Silig Y, Gurelik M, et al. Genetic polymorphisms of GSTs and their association with primary brain tumor incidence. *Cancer Genet Cytogen*, 2005, 156(2): 144-149.
- [16] Lai R, Crevier L, Thabane L. Genetic Polymorphisms of Glutathione S-Transferases and the Risk of Adult Brain Tumors: A Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(7): 1784-1790.
- [17] Bethke L, Webb E, Murray A, et al. Functional polymorphisms in folate metabolism genes influence the risk of meningioma and glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(5): 1195-1202.
- [18] Sun T, Gao Y, Tan W, et al. A six-nucleotide insertion-deletion polymorphism in the CASP8 promoter is associated with susceptibility to multiple cancers. *Nat. Genet*, 2007, 39(5): 605-613.
- [19] Bethke L, Sullivan K, Webb E, et al. CASP8 D302H and meningioma risk: An analysis of five case-control series. *Cancer Lett*, 2009, 273(2): 312-315.
- [20] Bethke L, Sullivan K, Webb E, et al. The common D302H variant of CASP8 is associated with risk of glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(4): 987-989.
- [21] Rajaraman P, Wang SS, Rothman N, et al. Polymorphisms in apoptosis and cell cycle control genes and risk of brain tumors in adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(8): 1655-1661.
- [22] Leone PE, Mendiola M, Alonso J, et al. Implications of a RAD54L polymorphism (2290 C/T) in human meningiomas as a risk factor and/or a genetic marker. *BMC Cancer*,

- 2003, 3:6.
- [23] Almeida LO, Clara CA, Pinto GR, et al. The A61 G EGF polymorphism is associated with development of extraaxial nervous system tumors but not with overall survival. *Cancer Genet Cytogen*, 2010, 198(1): 15-21.
- [24] Seal S, Thompson D, Renwick A, et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet*, 2006, 38(11): 1239-1241.
- [25] Bethke L, Murray A, Webb E, et al. Comprehensive analysis of DNA repair gene variants and risk of meningioma. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(4): 270-276.
- [26] Jin VX, Leu YW, Liyanarachchi S, et al. Identifying estrogen receptor  $\alpha$  target genes using integrated computational genomics and chromatin immunoprecipitation microarray. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32(22): 6627-6635.
- [27] 尤永平, 浦佩玉, 夏之柏等. 脑膜瘤中端粒酶活性及其调节. *中华神经外科杂志*, 2004, 20(1): 26-29.
- [28] Andersson U, Osterman P, Johansen C, et al. MNS16A minisatellite genotypes in relation to risk of glioma and meningioma and to glioblastoma outcome. *Int J Cancer*, 2009, 125(4): 968-972.

## 外伤性硬膜下积液研究进展

徐峰 综述 徐善水 审校

皖南医学院附属弋矶山医院神经外科, 安徽 芜湖 241001

**摘要:** 外伤性硬膜下积液是神经外科常见病, 多发于婴幼儿和老年人。主要分为硬膜下水瘤和硬膜下积液两种类型。诊断明确后对于无明显症状者应首选保守治疗, 动态 CT 复查, 避免不必要手术带来的不可预知的后果。如有脑受压明显及进行性颅内压增高者首选手术治疗。但迄今外伤性硬膜下积液的发病机制尚未明确, 术式选择较混乱, 现就发病机制与诊断和治疗措施方面的进展进行综述, 有望进一步规范外伤性硬膜下积液的诊疗策略, 改善患者预后。

**关键词:** 外伤性硬膜下积液; 发病机制; 诊断; 治疗

外伤性硬膜下积液 (Traumatic subdural fluid collection, TSFC) 继发于颅脑损伤后, 发生率为颅脑损伤的 5%~21%<sup>[1]</sup>, 多发于婴幼儿和老年人<sup>[2]</sup>。TSFC 是因颅脑损伤时, 脑组织在颅腔内移动, 致使蛛网膜被撕破, 脑脊液经裂孔流至硬膜下与蛛网膜之间的硬膜下间隙聚集而成。目前 TSFC 的发病机制争议较大, 国内外学者进行了大量的基础研究, 以求为 TSFC 的诊断和治疗提供可靠依据。

### 1 发病机制

过去多认为单向活瓣学说可以解释 TSFC 的形成, 即认为颅脑损伤时, 脑组织在颅腔内强烈移动, 致使蛛网膜撕破, 蛛网膜破孔恰似一个单向活瓣, 脑脊液可以随着病人的挣扎, 屏气, 咳嗽等用力动作而不断流出, 却不能返回蛛网膜下腔, 终致硬膜下形成水瘤样积液。但近些年有学者<sup>[3]</sup>报道

在脑室镜手术中观察, 并未发现一例蛛网膜裂口存在单向活瓣形式。可见单向活瓣学说只是一种假说, 并未得到病理学和解剖学的有力支持。传统认为硬脑膜与蛛网膜之间并无明显的界限, Haines<sup>[4]</sup>通过电镜观察发现硬脑膜-蛛网膜边界由两层连续的细胞层构成。一层是扁平成纤维细胞组成、没有细胞外胶原、很少有细胞连接、位于硬膜的最内层称边缘细胞层; 另外一层是由蛛网膜屏障细胞组成, 位于蛛网膜的最外层。Reina<sup>[5]</sup>在此基础上通过解剖研究证实: 骨膜和硬脑膜外层的细胞结构结合了大量的胶原纤维, 而边缘细胞层含有极少量的胶原纤维, 并且边缘细胞结构被一种无定形的疏松组织结合起来, 这种物质受到轻微外力极易破裂。而蛛网膜屏障细胞通过桥粒, 紧密连接, 缝隙连接紧紧的结合在一起, 保护蛛网膜下腔和蛛网膜

收稿日期: 2011-01-22; 修回日期: 2011-03-16

作者简介: 徐峰 (1987-), 男, 在读硕士研究生, 主要从事脑血管病基础与临床研究。

通讯作者: 徐善水, 男, 主任医师, 副教授。