

· 论著 ·

甲状腺激素受体 $\beta 1$ 在非典型脑膜瘤的表达及其作用研究

张中, 刘畅, 周菲惠, 夏阳, 王瑞飞, 李智高, 王崇谦, 王进昆, 汤志伟
昆明医科大学第一附属医院神经外一科, 云南 昆明 650031

摘要:目的 研究甲状腺激素受体 $\beta 1$ (TR $\beta 1$) 和非典型脑膜瘤的关系及其作用。方法 通过 real-timePCR 和免疫组化分别对良性脑膜瘤和非典型脑膜瘤中的 TR $\beta 1$ 进行检测; 同时我们在体外进行原代脑膜瘤细胞培养, 并通过 MTT 检测 TR $\beta 1$ 对非典型脑膜瘤细胞的影响。结果 TR $\beta 1$ mRNA 在非典型脑膜瘤中的表达低于良性脑膜瘤, 没有统计学意义 ($P > 0.05$); 但 TR $\beta 1$ 阳性细胞在非典型脑膜瘤为平均 40.75 个/mm² 低于良性脑膜瘤 93 个/mm², 有统计学意义 ($P < 0.05$)。而在体外实验中, T3 干预可有效抑制非典型脑膜瘤细胞的增殖, 在浓度为 20 ng/ml 时 MTT OD 值由对照组 0.24 ± 0.028 下降到 0.17 ± 0.008 , 抑制作用明显, 具有统计学意义 ($P < 0.05$), 而在 siRNA 沉默 TR $\beta 1$ 蛋白的表达后, 可有效减弱 T3 对细胞的抑制作用。结论 TR $\beta 1$ 在非典型脑膜瘤上的表达下降, 在被其配体 T3 激活后可有效抑制非典型脑膜瘤细胞增殖。提示 TR $\beta 1$ 可能在非典型脑膜瘤的发生及生长过程中扮演着重要角色。

关键词: 甲状腺激素受体 $\beta 1$; 非典型脑膜瘤; 增殖

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.03.005

Expression of thyroid hormone receptor $\beta 1$ and its role in atypical meningioma

ZHANG Shen, LIU Chang, ZHOU Fei-Hui, XIA Yang, WANG Rui-Fei, LI Zhi-Gao, WANG Chong-Qian, WANG Jin-Kun, Tang Zhi-Wei. The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650031, China

Corresponding author: TANG Zhi-Wei, E-mail: tangzhiwei7755@hotmail.com

Abstract: Objective To investigate the relationship between thyroid hormone receptor $\beta 1$ (TR $\beta 1$) and atypical meningioma, and to investigate the role of TR $\beta 1$ in atypical meningioma. **Methods** Real-time PCR and immunohistochemistry were used to measure the mRNA and protein expression of TR $\beta 1$ in benign meningioma and atypical meningioma. In addition, primary meningioma cells were cultured in vitro, and MTT assay was used to investigate the effect of TR $\beta 1$ on atypical meningioma cells. **Results** The mRNA expression of TR $\beta 1$ in atypical meningioma was lower than that in benign meningioma ($P > 0.05$). Immunohistochemistry results showed that the mean number of TR $\beta 1$ + cells in atypical meningioma was significantly lower than that in benign meningioma (40.75 cells/mm² vs 93 cells/mm², $P < 0.05$). In the assay in vitro, T3 effectively inhibited the proliferation of atypical meningioma cells, reducing MTT absorbance from 0.24 ± 0.028 in the control group to 0.17 ± 0.008 in the treated group at a concentration of 20 ng/ml ($P < 0.05$), which suggested that T3 had a marked inhibitory effect on the proliferation. When the expression of TR $\beta 1$ protein was down-regulated by small interfering RNA, the inhibitory effect of T3 on atypical meningioma cells was effectively attenuated. **Conclusions** The expression of TR $\beta 1$ in atypical meningioma is lower than that in benign meningioma. And TR $\beta 1$ can effectively inhibit the proliferation of atypical meningioma cells after being activated by T3. This suggests that TR $\beta 1$ may play an important role in the development and progression of atypical meningioma.

Key words: Thyroid hormone receptor $\beta 1$; Atypical meningioma; Proliferation

1 背景 脑膜瘤是起源于蛛网膜颗粒上帽状细胞的一种常见的中枢神经系统肿瘤, 其发病率约为 4.5/10 万, 占颅内原发肿瘤的 15% ~ 24%, 按 2016 年

基金项目: 国家自然科学基金(81760220), 云南省科技厅项目(2016NS058; 2017NS057; 2017FE467-135; 2017FB111)

收稿日期: 2019-02-12; 修回日期: 2019-04-18

作者简介: 张申(1993-), 男, 在读硕士, 颅内肿瘤方向。刘畅(1992-), 男, 在读硕士, 脑血管病方向。

通信作者: 汤志伟(1980-), 男, 博士, 脑血管病和颅内肿瘤方向。E-mail: tangzhiwei7755@hotmail.com。

WHO 分级可分为良性脑膜瘤 (I 级)、非典型脑膜瘤 (II 级) 和间变脑膜瘤 (III 级) 三个病理级别^[1,2]。非典型脑膜瘤属于 WHO II 级, 与间变脑膜瘤相比虽然治后的复发率较低但其具有较高发病率; 和良性脑膜瘤相比虽然发病率远远不及, 但在手术、放疗等治疗措施后仍具有较高的复发率, 综合其不低的发病率以及较差的预后, 非典型脑膜瘤成为了目前脑膜瘤治疗中的亟需解决的难题^[3,4]。在发病机制上与良性脑膜瘤和性别以及相关激素具有相关性不同^[5,10,11,28]。研究发现在一些恶性程度较高的脑膜瘤发病人群中并没有明显的性别差异, 甚至一些人群中男性发病高于女性^[25-27], 提示非典型脑膜瘤的发生及生长过程中可能存在其他途径和机制。在目前的一些流行病学研究中甲状腺疾病和脑膜瘤的发病被多次报道的具有一定的相关性而甲状腺相关疾病会导致体内的甲状腺激素及其相关受体发生改变^[8,9,14]。

甲状腺激素受体 (Thyroid hormones receptor, TR) 具有 TR α 1、TR α 2、TR β 1、TR β 2 等多种亚型, 在个体的发育、维持内环境稳定、细胞增殖和分化等方面均产生作用^[6]。而其中 TR β 1 具有最广泛的组织分布^[7]。在目前的文献报道中, TR β 1, 在乳腺癌、甲状腺癌和急性淋巴细胞白血病等多种肿瘤中发挥抑癌作用^[13,22]。但目前国内外在 TR β 1 和非典型脑膜瘤等方面的研究尚无报道, 为了进一步验证两者之间的关系, 为此我们设计了该实验, 为非典型脑膜瘤的治疗提供新的思路。

2 材料和方法

2.1 实验材料

通过外科手术获得脑膜瘤标本 45 例, 男 10 例, 女 35 例, 平均年龄 49.75 ± 13.9 岁, 其中按 WHO 标准分级, WHO I 级 38 例, WHO II 级 6 例, 均经病理诊断证实, 新鲜标本一部分于 -80°C 保存, 一部分石蜡包埋切片待用。所有标本均来自昆明医科大学第一附属医院。TR β 1 抗体购自美国 Santa Cruz 公司, IscriptTM cDNA 逆转录试剂盒购自 BIO-RAD 公司, 引物、siRNA 由锐博公司合成, 二抗均购自美国 Abcam 公司, EDTA 缓冲溶液购自索来宝公司, DAB 染色试剂盒购自 VECTOR 公司, DMEM 和双抗购自 Gibco 公司, 胎牛血清购自 BI 公司, siRNA 由锐博公司设计合成。

2.2 免疫组织化学

烤片 65°C , 2 小时。石蜡切片脱蜡水化, pH

8.0 的高温高压抗原热修复 45 分钟; PBS 洗涤 3 次, 封闭, 滴加一抗 (1:50 PBS 稀释), 4°C 过夜孵育。过夜孵育后室温再孵育 30 分钟, PBS 洗涤 3 次, 滴加二抗 (1:100 PBS 稀释) 室温孵育 45 分钟; PBS 洗涤 3 次后 DAB 试剂盒显微镜下控制显色, 中性树胶封片。

2.3 实时荧光定量 PCR 测定

取 -80°C 保存的脑组织, 于液氮中研磨成粉状后提取获得总 RNA, 用 IscriptTM cDNA 逆转录试剂 (BIO-RAD) 将 mRNA 反转录得到 cDNA, 以其为模板, 加入 SYBR Green Master Mix (ThermoFisher Scientific 公司) 试剂、引物在荧光定量 PCR 系统 (ABI7500, Applied Biosystems) 进行模板的扩增和信号采集, 以获得图像并通过计算 ΔCt 值得到目的 mRNA 的相对表达水平。

引物序列 TR β 1: F - $5'$ - TACAGCCTGGGCAAACC - $3'$, R - $5'$ - GGCGACGACTGTTCATTT - $3'$; GAPDH: F - $5'$ - GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT - $3'$, R - $5'$ - GGCTGTTGTCATACCTCTCATGG - $3'$ 。

2.4 脑膜瘤细胞分离、培养及鉴定

2.4.1 脑膜瘤细胞分离、培养 参照文献^[15], 获得新鲜脑膜瘤组织后, 立即进行细胞分离并培养原代脑膜瘤细胞。简略步骤为: 剪碎组织后, 加入适量体积的胰酶于温箱中消化后, 按文献提供方法收集培养原代脑膜瘤细胞。所有细胞用含 10% 胎牛血清和 1% 双抗的 DMEM 组成的完全培养基培养。首次隔天换液, 以后每 2~3 天换液, 待细胞密度大于 90% 进行传代培养。

2.4.2 脑膜瘤细胞的鉴定 将非典型脑膜瘤细胞, 按照 10^5 个/ml 的浓度进行细胞爬片, ABC 免疫细胞化学法, 将波形蛋白 (Vimentin)、上皮膜抗原 (EMA) 蛋白的单克隆抗体分别按照 1:200 和 1:100 的浓度, 进行 DAB 显色, PBS 代替一抗作阴性对照, 胞内出现棕褐色则为表达阳性。

2.5 Western blot 检测 TR β 1 的 siRNA 的有效性

将细胞接种于培养瓶中过夜, 次日加入 siRNA (浓度 2 ng/ml) 处理, 7 小时后换正常培养基, 48 小时后收取细胞蛋白, 用 Western blot 检测脑膜瘤细胞中 TR β 1 蛋白的表达量。siRNA 序列: GCGC-TATGACCCAGAAAGT。

2.6 MTT 细胞活性测定

T3 粉剂溶于 1 N NaOH 溶液中, 设置相同浓度的 NaOH 为对照组。将细胞以 40 000 个/ml 浓度

均匀接种于 96 孔培养板, 100 μl /孔; 培养 24 小时后换用加有 T3 的完全培养基, 设置五个药物浓度梯度 1 ng/ml、5 ng/ml、10 ng/ml、20 ng/ml; 在 T3 干预 48 小时后加入 MTT (5 mg/ml) 试剂, 测定 OD 值 (490 nm 波长)。同样的处理种板过夜, 加入有效 siRNA 片段处理, MTT 检测 20 ng/ml T3 干预 48 小时后 OD 值 (490 nm 波长)。所有实验均重复三次。

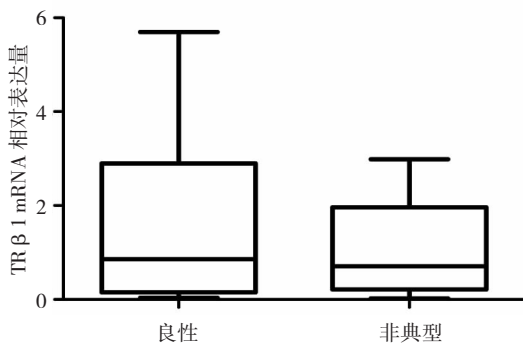
2.7 统计学方法

上述实验所得数据的记录、处理、运算、作图和统计学分析应用 Microsoft Excel 2016、SPSS 22.0 及 IMAGE J 软件进行分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计量资料两组间比较采用 t 检验或非配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

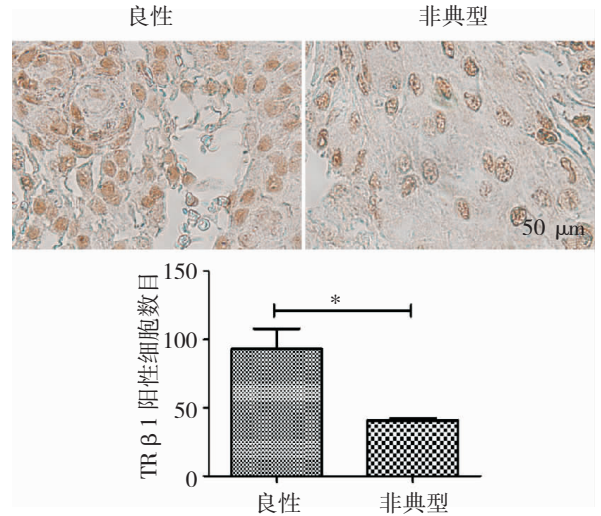
3.1 甲状腺激素受体 TR β 1 在脑膜瘤上表达, 且不同级别有差异

对脑膜瘤组织进行实时定量 PCR 检测后发现, 在所有脑膜瘤中均可检测到 TR β 1 的 mRNA 表达, 其中在良性脑膜瘤中表达的平均值为 1.88, 而在非典型脑膜瘤中的为 1.16, 两组之间进行统计学分析, P 值为 0.49, 没有统计学意义 (图 1)。将脑膜瘤组织切片, 利用免疫组化法检测不同级别脑膜瘤组织中的 TR β 1 蛋白表达水平, 通过对特异性着色的阳性细胞计数后发现, 良性脑膜瘤中 TR β 1 的表达阳性的细胞数平均值为 93 个/ mm^2 , 非典型脑膜瘤中表达阳性的细胞数平均值为 40.75 个/ mm^2 , 两者之间的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。 (图 2)



通过 PCR 分别检测在良性脑膜瘤和非典型脑膜瘤中 TR β 1 mRNA 的表达量。

图 1 TR β 1 的 mRNA 在不同病理级别脑膜瘤中的表达情况

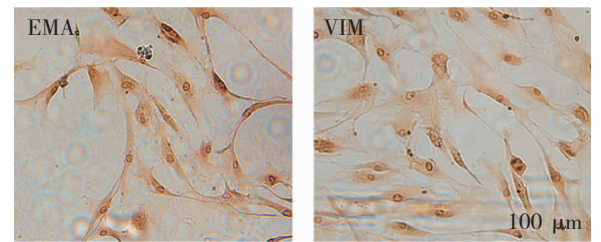


通过免疫组化对脑膜瘤组织上的 TR β 1 进行染色, 棕褐色深染细胞均为阳性染色细胞, 并对视野内的阳性染色细胞计数分析。 ($P < 0.05$)

图 2 TR β 1 蛋白在不同病理级别脑膜瘤中的表达情况

3.2 脑膜瘤原代细胞鉴定

脑膜瘤原代细胞在培养 4 ~ 6 小时后贴壁, 采用差速贴壁法进行纯化肿瘤细胞; 肿瘤细胞传代后形态呈长梭形, 细胞透亮, 折光性好, 3 天左右细胞密度可达 80% ~ 90% 时传代。通过对 Vimentin、EMA 蛋白的 DAB 染色对细胞进行鉴定, 其中 Vimentin 阳性比率为 99%, EMA 阳性比率为 99%。结果显示所培养细胞均为脑膜瘤细胞, 可用于后续实验。 (图 3)



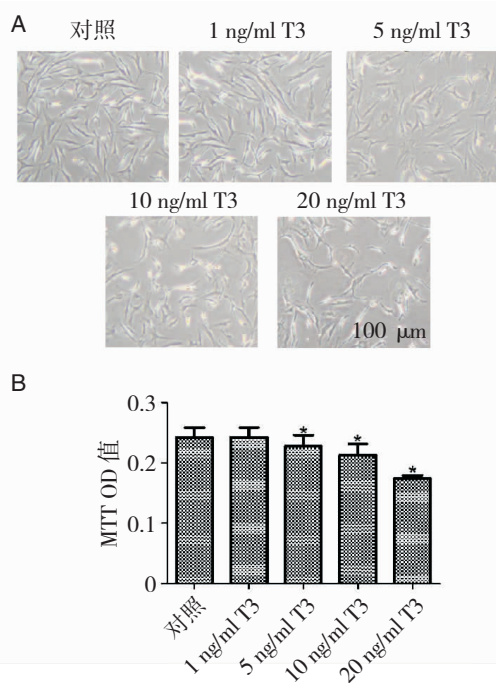
通过免疫化学对细胞上的 EMA 和 Vimentin 进行染色, 其中胞质部分的棕褐色为阳性染色, 可见图中细胞均为阳性表达。

图 3 脑膜瘤细胞鉴定

3.3 T3 可抑制非典型脑膜瘤细胞增殖

选取细胞中的非典型脑膜瘤细胞 (按标本来源的病理等级挑选), 用 MTT 法检测不同浓度的 T3 干预后对原代非典型脑膜瘤细胞增殖的影响。结

果显示:T3 可有效抑制非典型脑膜瘤细胞的增殖,且抑制作用具有明显浓度依赖性。在浓度为 5 mg/ml 时,T3 开始出现抑制细胞增殖的作用;当浓度为 20 ng/ml 时,T3 对细胞增殖的抑制作用更显著。($P < 0.05$) (图 4)



A:通过光学显微镜发现随着 T3 浓度的升高,细胞数目逐渐减少,形态变差;B:MTT 分析发现 T3 可以抑制细胞增殖,呈浓度依赖性($P < 0.05$)。

图 4 T3 可抑制非典型脑膜瘤细胞增殖

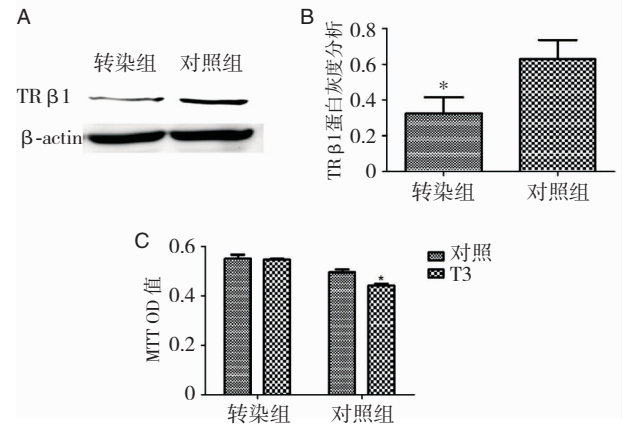
3.4 沉默 TRβ1 可以减轻 T3 对非典型脑膜瘤细胞增殖的抑制作用

用 siRNA 转染对细胞上的 TRβ1 进行沉默,并用 Western blot 法检测 siRNA 的沉默效率。结果显示,与对照组相比,转染组细胞中 TRβ1 蛋白的表达下调 51%,说明 siRNA 对于 TRβ1 蛋白的沉默有效。然后检测下调 TRβ1 表达后,T3 对非典型脑膜瘤细胞的作用。结果显示 siRNA 下调 TRβ1 表达后,T3 对细胞的增殖的抑制作用明显减弱,而对照组中,T3 对细胞的增殖仍有明显抑制作用,具有统计学意义($P < 0.05$),说明 T3 通过其受体 TRβ1 对非典型脑膜瘤细胞发挥抑制作用。(图 5)

4 讨论

脑膜瘤是在颅内高发肿瘤,其治疗方法主要为手术切除,且绝大多数患者预后较好。但反复发

的脑膜瘤中大多数为非典型脑膜瘤,该部分患者总体预后不佳^[3,4,24]。为了寻找更为有效的治疗方法及策略,对非典型脑膜瘤的发病机制的研究则具有重要意义。在目前众说纷纭的发病机制中,我们关



A:通过 western blot 检测 TRβ1 的 siRNA 的沉默效率,siRNA 转染后细胞上的 TRβ1 表达下调;B:对 western blot 的蛋白条带进行灰度分析,siRNA 转染后细胞上的 TRβ1 表达下调($P < 0.05$);C:MTT 检测 siRNA 转染后的 T3 对细胞的作用($P < 0.05$)。

图 5 沉默 TRβ1 可以减轻 T3 对非典型脑膜瘤细胞增殖的抑制作用

注到了被广泛认为在肿瘤具有抑癌作用的 TRβ1。有研究提示 TRβ 蛋白可以作为乳腺癌诊断或预后的潜在生物标志物^[18];而一动物模型的报道的结果提示,稳定表达的 TRβ1 可以抑制细胞周期进展而有效阻断甲状腺癌的发展^[19]。Olaiia Martínez-Iglesiasdengre 等人的研究发现,在肝癌和乳腺癌细胞上 TRβ 的表达可以有效抑制肿瘤的生长^[20]。

与其他肿瘤相似的是,我们的结果也显示 TRβ1 在非典型脑膜瘤中可能具有着抑癌作用。首先在 mRNA 水平,我们发现在非典型脑膜瘤中 TRβ1 mRNA 的表达较良性脑膜瘤高,但结果之间没有统计学意义。而在蛋白水平,非典型脑膜瘤上 TRβ1 表达较良性脑膜瘤上低的,且具有统计学意义。TRβ1 在非典型脑膜瘤的低表达说明 TRβ1 可能在复发性及恶性程度更高的非典型脑膜瘤的发生发展的过程中发挥着作用。为了进一步验证该假设,我们利用 MTT 检测了 TRβ1 的激动剂 T3 对非典型脑膜瘤细胞的作用;同时也检测了转染 siRNA 沉默 TRβ1 蛋白后,T3 于细胞的作用。结果显示,T3 可有效抑制非典型脑膜瘤细胞的增殖,但

在沉默 TR β 1 蛋白后, T3 对细胞的抑制作用减弱。提示 TR β 1 在配体 T3 的激活后, 可抑制非典型脑膜瘤细胞增殖。

但关于 TR β 1 在 T3 激活后对非典型脑膜瘤的增殖的抑制作用的具体途径和机制尚不清楚, 需要更进一步的实验来探讨验证。目前在甲状腺激素及其受体在其他肿瘤中作用的具体机制的研究可以为我们提供思路。ZHU 等人在体外实验中发现 TR β 1 明显抑制了活化的磷酸化 AKT, 从而对肿瘤的迁移和增殖产生影响^[17]。也有研究表明 T3 与 TR β 1 结合时, 可下调 Src 信号通路, 抑制肿瘤细胞的生长^[23]。在乳腺癌中, 在甲状腺激素 T3 的作用下 TR β 1 可以通过调节 JAK-STAT-cyclin D 信号通路抑制肿瘤细胞的增殖^[21]。

总之, 既往对良性脑膜瘤发生及生长的机制研究较多, 但对非典型脑膜瘤的相关机制研究仍不完全清楚。我们的研究表明 TR β 1 在不同病理级别的脑膜瘤中具有表达差异, 且 TR β 1 在被 T3 激活后, 可抑制非典型脑膜瘤细胞的增殖, 提示 TR β 1 在非典型脑膜瘤的发生及发展过程中扮演重要角色, 进一步研究其作用的机制可为非典型脑膜瘤的临床治疗提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] Farah P, Blanda R, Kromer C, et al. Conditional survival after diagnosis with malignant brain and central nervous system tumor in the United States, 1995 – 2012 [J]. J Neurooncol, 2016, 128(3):419-429.
- [2] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. [J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(6):803-820.
- [3] Soussain C, Ricard D, Fike JR, et al. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy [J]. Lancet, 2009, 374(9701):1639-1651.
- [4] 张浩宇, 李达, 郝淑煜, 张俊廷. 侵袭性脑膜瘤的分子生物学研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2013, 40(3):248-251.
- [5] Jhavar BS, Fuchs CS, Colditz GA, et al. Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma [J]. J Neurosurg, 2003, 99(5):848.
- [6] Oppenheimer JH. The molecular basis of thyroid hormone action: scattered pieces of jigsaw puzzle [J]. Progress in Clinical & Biological Research, 1981, 74:45.
- [7] Ling Y, Shi X, Wang Y, et al. Down-regulation of thyroid hormone receptor β 1 gene expression in gastric cancer involves

- promoter methylation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 444(2):147-152.
- [8] Sughrue ME, Kane AJ, Shangari G, et al. Prevalence of previous extracranial malignancies in a series of 1228 patients presenting with meningioma [J]. J Neurosurgery, 2010, 113(5):1115-1121.
- [9] Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, et al. Family and personal medical history and risk of meningioma [J]. J Neurosurg, 2011, 115(6):1072-1077.
- [10] Harland TA, Freeman JL, Davern M, et al. Progesterone-only contraception is associated with a shorter progression-free survival in premenopausal women with WHO Grade I meningioma [J]. J Neurooncol, 2018, 136(2):327-333.
- [11] Kuroi Y, Matsumoto K, Shibuya M. Progesterone Receptor Is Responsible for Benign Biology of Skull Base Meningioma [J]. World neurosurgery, 2018, 118():e918-e924.
- [12] Li Z, Meng ZH, Chandrasekaran R, et al. Biallelic inactivation of the thyroid hormone receptor beta1 gene in early stage breast cancer [J]. Cancer research, 2002, 62(7):1939-1943.
- [13] Joseph B, Ji M, Liu D, et al. Lack of mutations in the thyroid hormone receptor (TR) alpha and beta genes but frequent hypermethylation of the TRbeta gene in differentiated thyroid tumors. [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007, 92(12):4766-4770.
- [14] Kim YL, Jang YW, Kim JT, et al. A rare case of primary hyperparathyroidism associated with primary aldosteronism, Hürthle cell thyroid cancer and meningioma [J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(5):560-564.
- [15] 胡梅新, 刘家乐, 陈宣伯等. 人恶性脑膜瘤原代细胞的培养及小鼠颅内原位成瘤模型的建立 [J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(3):340-345.
- [16] Suzuki H, Willingham MC. Cheng SY. Mice with a mutation in the thyroid hormone receptor beta gene spontaneously develop thyroid carcinoma: a mouse model of thyroid carcinogenesis [J]. Thyroid 2002, 12(11):963-969.
- [17] Zhu L, Tian G, Yang Q, et al. Thyroid hormone receptor β 1 suppresses proliferation and migration by inhibiting PI3K/Akt signaling in human colorectal cancer cells. [J]. Oncology Reports, 2016, 36(3):1419-1426.
- [18] Martínez-Iglesias O, Olmeda D, Alonso-Merino E, et al. The nuclear corepressor 1 and the thyroid hormone receptor β suppress breast tumor lymphangiogenesis [J]. Oncotarget, 2016, 7(48):78971-78984.
- [19] Kim DW, Zhao L, Hanover J, et al. Thyroid hormone receptor β suppresses SV40-mediated tumorigenesis via novel nongenomic actions [J]. Am J Cancer Res, 2012, 2(5):606-619.
- [20] Martínez-Iglesias O, Garcia-Silva S, Tenbaum SP, et al. Thy-

- roid hormone receptor beta1 acts as a potent suppressor of tumor invasiveness and metastasis [J]. Cancer research , 2009 , 69 (2) : 501-509 .
- [21] Park JW , Zhao L . Inhibition of estrogen-dependent tumorigenesis by the thyroid hormone receptor β in xenograft models [J]. American journal of cancer research , 2013 , 3 (3) : 302-311 .
- [22] Dunwell TL , Hesson LB , Pavlova TV , et al . Epigenetic analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. Epigenetics , 2009 , 4 (3) : 9 .
- [23] Park JW , Zhao L , Webb P , et al . Src-dependent phosphorylation at Y406 on the thyroid hormone receptor β confers the tumor suppressor activity [J]. Oncotarget , 2014 , 5 (20) : 10002-10016 .
- [24] Jääskeläinen J , Haltia M , Servo A . Atypical and anaplastic meningiomas : Radiology , surgery , radiotherapy , and outcome [J]. Surgical Neurology , 1986 , 25 (3) : 233-242 .
- [25] Achey RL , Gittleman H , Schroer J , et al . Non-malignant and malignant meningioma incidence and survival in the elderly from 2005 – 2015 using the Central Brain Tumor Registry of the United States [J]. Neuro Oncol . 2018 Oct 6 . doi : 10.1093/neuonc/noy162 . [Epub ahead of print]
- [26] Dolecek TA , Propp JM , Stroup NE . CBTRUS statistical report : primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005 – 2009 [J]. Neuro-oncology , 2012 , 14 (suppl 5) : v1-49 .
- [27] Champeaux C , Wilson E , Brandner S , et al . World Health Organization grade III meningiomas . A retrospective study for outcome and prognostic factors assessment [J]. Br J Neurosurg , 2015 , 29 (5) : 693-698 .
- [28] Carroll RS , Zhang J . Black PM . Expression of estrogen receptors alpha and beta in human meningiomas [J]. J Neurooncol , 1999 , 42 (2) : 109-116 .

《国际神经病学神经外科学杂志》征稿、征订启事

《国际神经病学神经外科学杂志》创刊于 1974 年，由教育部主管，中南大学和中南大学湘雅医院主办。是目前国内唯一一本同时涵盖神经病学和神经外科学两个相联学科的专业学术期刊。本刊被收录为“中国科技核心期刊（中国科技论文统计源期刊）”。

《国际神经病学神经外科学杂志》现主要栏目有论著、临床经验交流、疑难病例讨论、病例报道、专家论坛和综述等。杂志立足于国内神经病学、神经外科学领域的前沿研究，及时报道国内外神经科学领域最新的学术动态和信息。促进国内外学术的双向交流，为中国神经科学走向世界搭建新的平台。

我们热忱欢迎国内外神经科学工作者踊跃来稿，通过本刊介绍自己的研究成果和临床经验。对于论著、临床经验交流、疑难病例讨论、病例报道等类型的文章将优先发表。

《国际神经病学神经外科学杂志》刊号为 CN 43 - 1456/R，ISSN 1673 - 2642，邮发代号 42 - 11，全国公开发行。读者对象主要为国内外从事神经病学、神经外科专业及相关专业的医务人员。杂志为双月刊，每期定价 20 元，全年定价 120 元。欢迎各级医师到当地邮局订购。杂志社也可办理邮购。

为更好地筹集办刊资金，保证刊物的健康发展，本刊将竭诚为药品厂商、医疗器械厂商和广告公司提供优质服务，并长期向各级医疗单位征集协办单位，具体事宜请与本刊编辑部联系。

联系地址：湖南省长沙市湘雅路 87 号（中南大学湘雅医院内）《国际神经病学神经外科学杂志》编辑部，邮编：410008，电话/传真：0731 - 84327401，E-mail 地址：jinn@vip.163.com，网址：http://www.jinn.org.cn/。