参考文献：

[1] Cacciafesta V, Bumann A, Cho H J, *et al*. Skeletal anchorage, part 1 [J]. J Clin Orthod, 2009, 43(5): 303-317.
[2] Ren Y. Mini-implants for direct or indirect orthodontic anchorage[J]. Evid Based Dent, 2009, 10(4): 113.
[3] Schatzle M, Mannchen R, Zwahlen M, *et al*. Survival and failure rates of orthodontic temporary anchorage devices: a systematic review [J]. Clin Oral Implants Res, 2009, 20(12): 1351-1359.
[4] Vachiramon A, Urata M, Kyung H M, *et al*. Clinical applications of orthodontic microimplant anchorage in craniofacial patients[J]. Cleft Palate Craniofac J, 2009, 46(2): 136-146.
[5] Kim S H, Hwang Y S, Ferreira A, *et al*. Analysis of temporary skeletal anchorage devices used for en-masse retraction: a preliminary study [J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2009, 136(2): 268-276.
[6] Wehrbein H, Gollner P. Miniscrews or palatal implants for skeletal anchorage in the maxilla: comparative aspects for decision making[J]. World J Orthod, 2008, 9(1): 63-73.
[7] Soncini M, Rodriguez-y-Baena R, Pietrabissa R, *et al*. Experimental procedure for the evaluation of the mechanical properties of the bone surrounding dental implants[J]. Biomaterials, 2002, 23(1): 9-17.
[8] Stenport V F, Olsson B, Morberg P, *et al*. Systemically administered human growth hormone improves initial implant stability: an experimental study in the rabbit[J]. Clin Implant Dent Relat Res, 2001, 3(3): 135-141.
[9] Verna C, Dalstra M, Melsen B. The rate and the type of orthodontic tooth movement is influenced by bone turnover in a rat model[J]. Eur J Orthod, 2000, 22(4): 343-352.
[10] Diedrich P, Wehrbein H. Orthodontic retraction into recent and healed extraction sites. A histologic study[J]. J Orofac Orthop, 1997, 58(2): 90-99.
[11] Zheng L, Tang T, Deng F, *et al*. The influence of extraction on the stability of implanted titanium microscrews: a biomechanical and histomorphometric study[J]. Int J Oral Maxillofac Implants, 2009, 24(2): 267-274.
[12] Zhang L, Zhao Z, Li Y, *et al*. Osseointegration of orthodontic microscrews after immediate and early loading[J]. Angle Orthod, 2010, 80(2): 354-360.

（收稿：2010-12-06 修回：2011-01-24）

（编辑 汪勤俭）

文章编号：1000-5404(2011)11-1109-01

个案与短篇

家族性肌萎缩性侧索硬化症一家系报道

胡 俊[1]，陈康宁[1]，史树贵[1]，范文辉[1]，许雪青[2]（400038 重庆，第三军医大学：西南医院神经内科[1]，基础医学部医学遗传学教研室[2]）

【关键词】 肌萎缩侧索硬化症；家系；致病基因
【中图法分类号】 R746.4 【文献标志码】 B

肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis，ALS)是一种少见的神经系统变性疾病，以运动神经元的变性为特征，其中80%～90%的ALS患者为散发性ALS(sporadic ALS，SALS)，另外10%～20%的ALS患者具有家族遗传史，即家族性肌萎缩侧索硬化(familial ALS，FALS)。我们在重庆梁平县发现1个FALS家系，并进行了家系调查，现报告如下。

1 临床资料

本组一家系(图1)，共4代人，6例为本病患者。

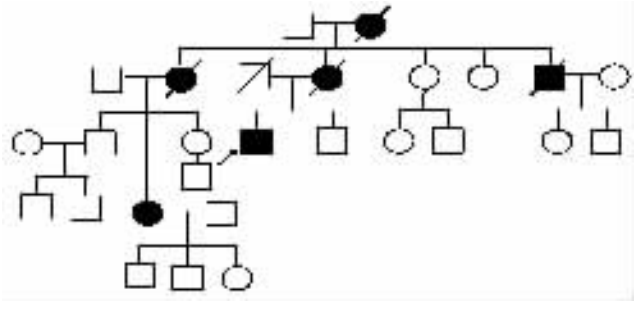


图1 家族性肌萎缩性侧索硬化症患者家系谱 （↑：先证者）

【通信作者】 许雪青，E-mail：buyi.chu@gmail.com

例1，先证者，男，25岁，因“进行性四肢无力1年余，加重伴饮水呛咳5个月”于2007年5月至我科就诊。于2006年5月起，患者无明确诱因下出现四肢无力，并逐渐加重，四肢无力从2007年1月以后，明显加重，行走困难，双手不能提重物，起床、下蹲困难，行走摇摆，口齿不清，饮水呛咳，进食快时也呛咳，自觉睡觉时双侧肩部及大腿部肌肉跳动，下肢肌肉轻微萎缩，遂来我院就诊。查体：发育正常，神志清楚，双侧瞳孔等大等圆，瞳孔直径0.3 cm，光反射均灵敏，咀嚼有力，张口下颌不偏。额纹对称，双侧鼻唇沟对称，无声嘶，有饮水呛咳，吞咽困难，双侧软腭动度正常，咽反射存在。伸舌居中，舌肌轻度萎缩、震颤。行走时摇摆，呈鸭步态，双上肢肌力Ⅴ级、肌张力正常，双下肢肌力Ⅳ级，肌张力增高，双侧胫前肌股四头肌轻度萎缩，双侧跟膝胫反射活跃，踝、膑阵挛阳性，双侧霍夫曼征(+)，双侧巴宾斯基征及双侧卡多克征(-)，双侧指鼻试验准稳，双侧跟-膝-胫试验阴性，括约肌功能无障碍。头颅MRI未见异常，肌酶谱正常，肌电图示双侧正中、尺神经运动、感觉传导速度正常，双侧正中神经F波传导速度正常，左腓肠肌、左第一骨间肌、右股四头肌、右胸锁乳突肌呈神经源性损害。

例2，先证者祖母，据介绍40岁左右出现四肢无力，肌肉萎缩，并呈慢性进行性加重，6年后死亡。

例3，先证者母亲，25岁发病，病情同先证者，9年后死亡。

（下转1114页）

联反应的结果最终导致细胞增殖、迁移。

本实验利用既往成功构建和应用的 Pyk2-shRNA 载体转染血管紧张素Ⅱ刺激的 CFs，发现靶向 Pyk2 的 RNA 干扰技术可有效 CFs 中 α-平滑肌肌动蛋白表达，抑制 CFS 表型向肌成纤维细胞转换，并使用 Transwell 小室模型、体外划痕法检测到细胞迁移能力在转染 Pavu6 +27-Pyk2 shRNA 后下降。我们进一步检测了 Pyk2 的下游信号分子，发现磷酸化 PI3K p85 表达降低，NF-κB 活性被抑制，这些结果初步表明在血管紧张素Ⅱ刺激 CFs 发生表型转换和迁移的过程中，Pyk2/PI3K/NF-κB 可能是重要信号介导途径，结合我们以往对 Pyk2 在 CFS 增殖中的研究结果[2]，我们可推测 Pyk2 有望成为心脏间质纤维化防治的新靶点。

参考文献：

[1] Porter K E, Turner N A. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling[J]. Pharmacol Ther, 2009, 123(2): 255 - 278.

[2] Krenning G, Zeisberg E M, Kalluri R. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis[J]. J Cell Physiol, 2010, 225(3): 631 - 637.

[3] 郝嘉，郭红，吕伟，等. PYK2 靶向短发夹 RNA 干扰重组体的构建及鉴定[J]. 中国病理生理杂志，2006，22(11): 2278 - 2280.

[4] 郝嘉，严俊，肖颖彬. PYK2 小干扰 RNA 对成年大鼠心脏成纤维细胞增殖的影响[J]. 第三军医大学学报，2005，27(23): 2331 - 2334.

[5] 曹川，戴霞，李世荣，等. 三羟基异黄酮对人瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖及侵袭作用的影响[J]. 第三军医大学学报，2008，30(17): 1644 - 1646.

[6] Souders C A, Bowers S L, Baudino T A. Cardiac fibroblast: the renaissance cell[J]. Circ Res, 2009, 105(12): 1164 - 1176.

[7] Riggs D, Yang Z, Kloss J, *et al*. The Pyk2 FERM regulates Pyk2 complex formation and phosphorylation[J]. Cell Signal, 2011, 23(1): 288 - 296.

[8] 吴浩，陈清枝，邢淑华，等. 肾性高血压大鼠肥厚心肌中 Pyk2 表达和激活的变化及缬沙坦的干预研究[J]. 现代医学，2009，37(2): 100 - 104.

[9] Lipinski C A, Loftus J C. Targeting Pyk2 for therapeutic intervention[J]. Expert Opin Ther Targets, 2010, 14(1): 95 - 108.

[10] Angelucci A, Bologna M. Targeting vascular cell migration as a strategy for blocking angiogenesis: the central role of focal adhesion protein tyrosine kinase family[J]. Curr Pharm Des, 2007, 13(21): 2129 - 2145.

[11] Bataller R, Sancho-Bru P, Gines P, *et al*. Liver fibrogenesis: a new role for the renin-angiotensin system[J]. Antioxid Redox Signal, 2005, 7(9/10): 1346 - 1355.

[12] Porter K E, Turner N A. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling[J]. Pharmacol Ther, 2009, 123(2): 255 - 278.

[13] Santiago J J, Dangerfield A L, Rattan S G, *et al*. Cardiac fibroblast to myofibroblast differentiation *in vivo* and *in vitro*: expression of focal adhesion components in neonatal and adult rat ventricular myofibroblasts[J]. Dev Dyn, 2010, 239(6): 1573 - 1584.

[14] Basile J R, Afkhami T, Gutkind J S. Semaphorin 4D/plexin-B1 induces endothelial cell migration through the activation of PYK2, Src, and the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway[J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(16): 6889 - 6898.

[15] Sousa L P, Carmo A F, Rezende B M, *et al*. Cyclic AMP enhances resolution of allergic pleurisy by promoting inflammatory cell apoptosis via inhibition of PI3K/Akt and NF-kappaB[J]. Biochem Pharmacol, 2009, 78(4): 396 - 405.

（收稿 2010-11-03 修回 2011-01-04）

（编辑 王 红）

（上接 1109 页）

2 讨论

除个别 ALS 家系表现为常染色体隐性遗传外，绝大多数家系均表现为常染色体显性遗传性状。我们发现的这一家系基本符合常染色体显性遗传疾病的家系特点，根据 El Escorial ALS 国际诊断标准[1]及辅助检查结果，该家系成员符合 ALS 诊断标准。

FALS 病例具有家族遗传背景，提示该病可能与遗传因素有关。1993 年研究发现 FALS 的第 2 对染色体上的铜、锌超氧化物歧化酶（Cu/Zn superoside dismutase，SOD1）有突变[2]。约 5% 的 SALS 和 10% ~20% 的 FALS 都与 SOD1 基因突变有关。通过对转染了人突变 SOD1 基因的转基因小鼠的研究已经明确，SOD1 基因突变后 SOD 抗氧化活性下降，通过激活 caspase 途径引起细胞凋亡而引起 ALS 发病[3]。国内席静等[4]对 1 个 6 代共计 237 人家系中的 8 例 FALS 患者、卢锡林等[5]对 4 个家系的 15 例 FALS 患者的 SOD1 基因第 1 ~5 号外显子，分别进行了 PCR - SSCP 分析，均没有发现 SOD1 基因突变。我们研究了重庆地区另外 1 个常染色体显性遗传的 ALS 大家系，证实家系存在一种不同于目前文献报道的、新的 SOD1 基因突变类型[6]。

参考文献：

[1] Brooks B R. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical Limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors[J]. J Neurol Sci, 1994, 124(Suppl): 96 - 107.

[2] Beck M, Sendtner M, Toyka K V. Novel SOD1 N86K mutation is associated with a severe phenotype in familial ALS[J]. Muscle Nerve. 2007, 36(1): 111 - 114.

[3] Magrane J, Hervias I, Henning M S, et al. Mutant SOD1 in neuronal mitochondria causes toxicity and mitochondrial dynamics abnormalities[J]. Hum Mol Genet, 2009, 18(23): 4552 - 4564.

[4] 席静，张成，卢锡林，等. 家族性 ALS 的临床特征及基因分析[J]. 中风与神经疾病杂志，2006，23(1): 41 - 43.

[5] 卢锡林，姚晓黎，张成，等. 肌萎缩侧索硬化症 SOD1 基因突变特点[J]. 中山大学学报（医学科学版），2006，27(1): 80 - 82.

[6] 胡俊，史树贵，李露斯，等. 肌萎缩侧索硬化症家系铜锌超氧化物歧化酶基因突变位点的检测[J]. 医学研究生学报，2005，18(11): 963 - 965.

（收稿 2011-02-14 修回 2011-04-20）

（编辑 王小寒）