nanoparticles for biomedical applications[J]. Biomaterials, 2005, 26(18): 3995-4021.
[5] Chen B, Wu W, Wang X. Magnetic iron oxide nanoparticles for tumor-targeted therapy[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2011, 11(2): 184-189.
[6] Brownlie A, Uchegbu I F, Schatzlein A G. PEI-based vesicle-polymer hybrid gene delivery system with improved biocompatibility[J]. Int J Pharm, 2004, 274(1/2): 41-52.
[7] 赵明媚, 潘君, 李永刚, 等. 一种可阻止非特异性蛋白质吸附的新型聚乳酸材料——聚乙二醇接枝聚乳酸[J]. 高分子材料科学与工程, 2007, 23(3): 231-234.
[8] 王彬, 潘君, 刘颖, 等. 聚乙二醇接枝聚乳酸的自组装纳米微球的制备及性能[J]. 化学学报, 2008, 66(4): 487-491.
[9] 国家药典委员会. 中国药典(一部)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005.
[10] Fukui H, Koike T, Saheki A, *et al*. Evaluation of the efficacy and toxicity of amphotericin B incorporated in lipid nano-sphere (LNS)[J]. Int J Pharm, 2003, 263(1/2): 51-60.
[11] Henkelman S, Rakhorst G, Blanton J, *et al*. Standardization of incubation conditions for hemolysis testing of biomaterials[J]. Mater Sci Eng C, 2009, 29(5): 1650-1654.
[12] Ciochina A D, Bredetean O, Dimitriu D C, *et al*. Considerations on *in vitro* and *in vivo* magnetic nanoparticles hemocompatibility testing[J]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2009, 113(1): 279-285.
[13] 陈宝林, 王东安, 封麟先, 等. 生物医用高分子材料的血液相容性研究--抗凝血材料的设计[J]. 绥化学院学报, 2007, 27(1): 186-188.
[14] Nicolau P J. Long-lasting and permanent fillers: biomaterial influence over host tissue response[J]. Plast Reconstr Surg, 2007, 119(7): 2271-2286.
[15] 孙皎, 刘义荣, 钱云芳. 生物材料试样形状对溶血率的影响[J]. 口腔材料器械杂志, 1993, 2(2): 17-18.
[16] 聂宇, 段友容, 张志荣. mPEG表面修饰的PLGA嵌段共聚物的血液相容性评价[J]. 生物医学工程学杂志, 2007, 24(2): 336-339.
[17] Maher P, Singer S J. Structural changes in membranes produced by the binding of small amphipathic molecules[J]. Biochemistry, 1984, 23(2): 232-240.
[18] Jones M N. Surfactants in membrane solubilisation[J]. Int J Pharm, 1999, 177(2): 137-159.

(**收稿**:2012-10-16;**修回**:2012-12-26)
(编辑 吴培红)

文章编号:1000-5404(2013)07-0617-01

个案与短篇

合并脑干钙化 Fahr 病一家系报告

董美学[1,2],李 琦[1,2],谢 鹏[1,2] (400016 重庆,重庆医科大学:附属第一医院神经内科[1],神经科学研究中心,重庆市神经生物学重点实验室[2])

[**关键词**] Fahr 病;脑干;家系;基底节钙化
[**中图法分类号**] R745.7 [**文献标志码**] B

Fahr 病又称特发性基底节钙化(idiopathic basal ganglia calcification,IBGC),是神经系统退行性疾病的一种。本病多呈家族性聚集发病,散发少见,以脑组织,特别是基底节及齿状核对称性钙盐沉积为特征。其钙化分布广泛,好发部位依次为苍白球、尾状核、壳核、丘脑、额顶叶脑回,钙化也偶见于小脑齿状核及小脑皮质[1],合并脑干钙化者在以往病例报告中罕见。现报告 Fahr 病一家系如下。

1 临床资料

如图1所示,先证者Ⅱ4:男性,55岁,4年前无明显诱因出现声音嘶哑,后症状逐渐加重,出现吐词不清,饮水呛咳,吞咽困难,走路不稳,运动迟缓,不能完成精细活动等。小便有时失禁,大便便秘。神经系统检查:蹒跚步态,双眼睑下垂伴眼球垂直运动受限,咽反射存在。四肢肌肉无萎缩,肌张力增高,双上肢肌力Ⅴ级,双下肢肌力Ⅳ级,左侧 Hoffman 征(+),左侧掌颌反射(+),膝反射及跟腱反射亢进,右侧下肢痛觉、关节位置觉及振动觉减退。双侧指鼻不准,快速轮替动作笨拙,闭目站立时左右摇摆。实验室检查均未发现异常:两次血钙2.26、2.43 mmol/L,两次甲状旁腺激素12.0、38.7 pg/mL,降钙素3.7 pg/mL,血清磷、铜、铜蓝蛋白均在正常范围内,未发现寄生虫感染及肿瘤发生。事件诱发电位P300:绝对潜伏期平均为355 ms,视觉诱发电位(VEP):(-)。头颅CT提示:双侧半卵圆中心、侧脑室周围、额叶、基底节区、枕叶、丘脑、中脑、小脑、延髓多发对称性钙化(图2)。

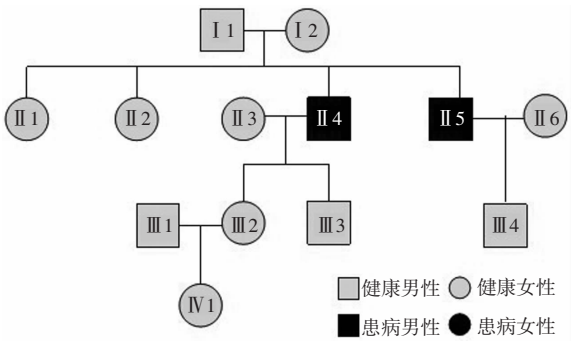


图1 本例 Fahr 病患者家系图

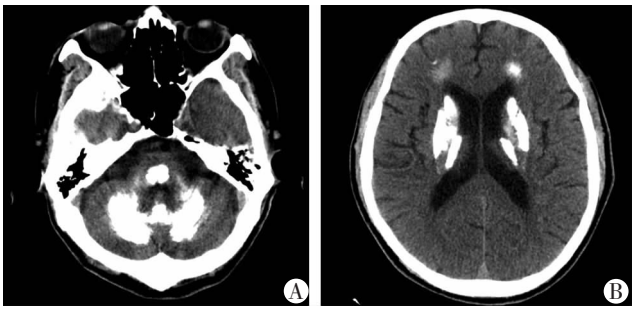
[**通信作者**] 谢 鹏,E-mail:xiepeng58@21cn.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130131.1705.003.html(2013-01-31)

(下转621页)

platin resistance in human lung cancer cells through the mammalian target of rapamycin/p70S6K1 pathway[J]. Cancer Res, 2007, 67(13): 6325 - 6332.
[7] 王海晶, 杨和平, 周向东. MDR 相关新基因 CA916798 真核表达载体的构建及其对 H446 细胞增殖的影响[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(24): 2315 - 2318.
[8] 王海晶, 杨和平, 周向东. RNA 干扰 CA916798 基因真核表达载体的构建与鉴定[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(1): 23 - 26.
[9] 亓占中, 王宇亮, 周向东. CA916798 基因通过 PI3K/AKT/mTOR 通路参与顺铂耐药的机制分析[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(9): 1290 - 1293.
[10] Siegel R, Ward E, Brawley O, *et al*. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(4): 212 - 236.
[11] Ohmichi M, Hayakawa J, Tasaka K, *et al*. Mechanisms of platinum drug resistance[J]. Trends Pharmacol Sci, 2005, 26(3): 113 - 116.
[12] Wangpaichitr M, Wu C, You M, *et al*. Inhibition of mTOR restores cisplatin sensitivity through down-regulation of growth and anti-apoptotic proteins[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 591(1/3): 124 - 127.
[13] Carnero A. The PKB/AKT pathway in cancer[J]. Curr Pharm Des, 2010, 16(1): 34 - 44.
[14] Kanwar J R, Kamalapuram S K, Kanwar R K. Survivin signaling in clinical oncology: a multifaceted dragon[J]. Med Res Rev, 2012, [Epub ahead of print].
[15] Yin P, Zhao C, Li Z, *et al*. Sp1 is involved in regulation of cystathionine γ-lyase gene expression and biological function by PI3K/Akt pathway in human hepatocellular carcinoma cell lines[J]. Cell Signal, 2012, 24(6): 1229 - 1240.

(**收稿**:2012-11-06;**修回**:2013-01-01)
(编辑 邓强庭)

(上接 617 页)



A:钙化累及小脑齿状核、脑干;B:基底节、皮质对称性高密度钙化灶

图 2 本家系中 Fahr 病患者先证者Ⅱ4 头颅 CT 表现

先证者胞弟Ⅱ5:男性,48 岁,4 年来反复发作剧烈头痛、视物旋转在外院治疗,考虑"脑血管病",给予改善微循环治疗,可自行缓解。头颅 CT 提示基底节区、小脑齿状核、大脑脚、杏仁体、脑干等多部位发现高密度钙化灶。查体及精神检查均未见异常。通过家系调查,Ⅰ2 因心血管疾病去世多年;Ⅱ1 及Ⅱ2 失访,Ⅰ1(89 岁)、Ⅲ2(28 岁)、Ⅲ3(25 岁)、Ⅲ4(23 岁)、Ⅳ1(4 岁)均无神经精神相关症状,头颅 CT 均显示正常。

2 讨论

Fahr 病最先由 Bamberger 提及,其后 Fahr 做了进一步的描述,随着 CT 扫描的普及,近年文献报道显著增多。本病确诊需行脑组织活检,临床上多根据 Moskowitz 提出的诊断标准[2],即:①双侧基底节对称性钙化;②血清钙、磷在正常范围;③排除假性、假假性甲状旁腺功能减退症及感染、中毒等;④肾小管对甲状旁腺素反应功能正常;⑤可有或无阳性家族史。

我国第 1 个 Fahr 病家系由王国相于 1991 年率先描述,多倾向本病发生与遗传有关。Geschwind 等[3]将致病基因定位在 14 号染色体长臂的 D14S1014、D14S75、D14S306。而我国研究者通过多个家系研究定位在 8 号染色体上的 SLC20A2 基因,该基因与 3 型钠依赖性磷酸盐转运体 2 编码有关,突变后磷酸盐转运活性显著减弱[4]。其他染色体亦有报道存在变异,表明本病的遗传异质性。在本例家系中,Ⅰ2 不明原因去世多年,第Ⅲ代随访人员均不满 30 岁,而 Fahr 病多在 30 岁以后才开始出现钙盐沉积,20 年后出现临床症状,因此尚不能确定具体的遗传方式。除遗传因素外,血管功能改变、代谢异常、炎症改变及免疫因素等均可能参与了该病的发生。组织学上病灶处除有大量钙盐外,在小静脉周围亦有黏多糖及铝、砷、钴等微量元素沉积[5],病变部位神经元发生变性,胶质纤维环绕增生。在 MRI-T_2 加权像上呈高信号,提示这是一个慢性代谢性或炎性过程,在这个过程中血管壁的异常导致血浆成分的漏出、中性粒细胞渗出,从而引发了钙化及其他矿物质的沉积。临床症状可见于大约 2/3 的 Fahr 病患者,因累及部位不同而表现形式各异,大致包括神经、精神、认知三方面异常,常见神经症状有帕金森病、舞蹈病、共济失调、吞咽困难、言语障碍等;精神分裂症、心境障碍或情感失调则是常见精神异常;部分患者伴有记忆及或认知功能减退[6]。对于家族中多人出现神经精神异常尤其头颅 CT 有钙化表现者应高度警惕本病。本家系中患者以神经症状为主,Ⅱ4 除了有较典型的锥体外系征、小脑性共济失调外,还出现了脑干损害所特有的损害,如中脑萎缩损伤所出现的双侧眼球垂直运动障碍,延髓脑神经核团损伤出现的自主神经功能障碍及深浅感觉障碍,在之前病例报告中比较罕见,考虑为相应解剖部位钙盐沉重所致。

Fahr 病目前尚无根治方法,以对症治疗为主,随着该病确诊率的明显提高,进一步探讨将具有非常深远的意义。

参考文献:

[1] Benke T, Karner E, Seppi K, *et al*. Subacute dementia and imaging correlates in a case of Fahr's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(8): 1163 - 1165.
[2] Moskowitz M A, Winickoff R N, Heinz E R. Familial calcification of the basal ganglions: a metabolic and genetic study[J]. N Engl J Med, 1971, 285(2): 72 - 77.
[3] Geschwind D H, Loginov M, Stern J M. Identification of a locus on chromosome 14q for idiopathic basal ganglia calcification (Fahr Disease)[J]. Am J Hum Genet, 1999, 65(3): 764 - 772.
[4] Wang C, Li Y, Shi L, *et al*. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis[J]. Nat Genet, 2012, 44(3): 254 - 256.
[5] Manyam B V. What is and what is not 'Fahr's disease'[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2005, 11(2): 73 - 80.
[6] 谭泽兵, 杨建洪, 刘金贵, 等. 特发性基底节钙化[J]. 中华临床医师杂志:电子版, 2011, 5(16): 4799 - 4801.

(**收稿**:2012-12-21;**修回**:2013-01-19)
(编辑 王小寒)