

RASSF1肿瘤抑制基因在人类癌症中的作用

蔡兆根 综述,于东红 审校

[关键词] 肿瘤/病因学; RASSF1基因; 抑癌基因; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 730.231 [文献标识码] A

RAS相关结构家族 RASSF 基因 1 (RAS association domain family gene 1, RASSF1)是近年来新发现的 RAS家族相关基因,该基因的一种转录本 RASSF1A被确认为是一种候选肿瘤抑制基因,其在多种实体肿瘤中表达异常,并参与肿瘤的发生发展过程。本文就 RASSF1基因的研究现状及其常见转录本在人类癌症中的作用作一综述。

1 RASSF1的基因定位及其蛋白结构

1.1 RASSF1的基因定位 3P染色体的等位缺失在肿瘤中是经常发生的事件,且出现较早、频率较高,尤其在肺癌中更为常见,因此推测该区域可能存在着某种抑癌基因。Gazdar等^[1]对肺癌进行等位基因缺失研究发现,100%的小细胞肺癌(SCLC)细胞系、90%以上的非小细胞肺癌(NSCLC)细胞系和90%以上的新鲜原发肺癌组织细胞,都在3P21-P22上存在等位基因缺失。Gazdar进一步对乳腺癌、宫颈癌、膀胱癌、肾癌和头颈部恶性肿瘤进行研究,也获得同样的结果。这些研究说明,在3P21-P22上必然存在有一个或一组与肿瘤发生发展相关的抑癌基因并失活。Sekido等^[2]对肺癌及乳腺癌细胞系的研究中发现该缺失区域定位于3P21.3的一个120 kb长的最小纯合缺失区内。Dammann等^[3]用酵母双杂交扫描法从该缺失区内分离出一段编码与人类DNA错配修复蛋白XPA相互作用的候选蛋白的cDNA片段,该片段C末端核酸序列与鼠的RAS效应蛋白Nore1和其同源蛋白MaxP1有高度同源性,并将其命名为RASSF1。同年,Leman等^[4]构建了一个容量为600 kb的黏性质粒重叠群(cosmid conig),联合运用分子生物学和Silico克隆技术,对染色体3P21.3上长度为120 kb区域进行“步查”,克隆出8个基因: CACNAD2, PL6, 101F6, NRRL2, BLU, RASSF1, FUS1和HYAL2。

1.2 RASSF1基因的结构 RASSF1有6个外显子,2个启动子及关联CPG岛。其中外显子3、4、5、6在转录时是共用外显子,编码RAS相关结构域(RA)^[5]。差异在于5'端的等1、2外显子,根据在mRNA的选择剪接,区分为1 α 、1 β 、2 α β 、2 γ 亚外显子。不同的5'端启动子和外显子选择剪接,转录不同的mRNA转录本并编码不同的蛋白。RASSF1至少有7个转录本(A~G),又以-A、-B和-C三个转录本最常见。其中RASSF1A为1 α 2 α β 3456 cDNA长度为1 837 bp,包含一个340氨基酸的ORF(开放读码框架),编码蛋白的分子量为38.8 kDa,含RAS相关结构域、DAG结合结构域,与富含半胱氨酸的甘油二酯或佛波酯结合区高度同源(也称为蛋白激

酶C保守区域1, C1)和ATM磷酸化底物结合域3部分^[6]。RASSF1B为1 β 2 α β 3456 cDNA长度为1 664 bp,只编码RAS相关结构域^[7]。RASSF1C为2 γ 3456,其cDNA长度为1 700 bp,编码含270氨基酸分子量为31.2 kDa的蛋白,含RAS相关结构域、ATM磷酸化底物结合域两部分,而没有蛋白激酶C保守区域1(C1)。

2 RASSF1基因不同转录本的表达水平及其生物学功能

2.1 RASSF1基因不同转录本的表达水平 RASSF1基因不同转录本的表达水平在不同类型的组织和细胞中不尽相同。RASSF1A基因在正常组织中都有表达,但在肺癌、乳腺癌、卵巢癌、鼻咽癌、肾癌等肿瘤中存在较高的表达缺失,并且其表达缺失的同时很少伴有RASSF1B基因的表达缺失; RASSF1B基因主要表达在造血系统的细胞中,在肿瘤中的表达缺失率不高,并且其表达缺失的同时常伴有较高的RASSF1A基因表达缺失; RASSF1C基因无论在正常组织还是肿瘤组织中均有较好的表达^[8]。这就提示了转录本RASSF1A基因可能是最重要的候选抑癌基因。

2.2 RASSF1基因的生物学功能 Ras是位于胞膜内侧的小GTP酶,传递来自细胞表面受体结合的增殖信号,Ras在GTP结合状态下是具有活性的,以此引起构型转换并暴露细胞质内表位来介导与效应蛋白如Raf激酶的相互反应。Ras有H-Ras、K-Ras和N-Ras 3个主要家族成员,其中K-Ras与RASSF1反应最强,RASSF1作为Ras效应蛋白家族的一员,可直接与Ras在GTP依赖的方式下相连接,也可经与Nore1的异二聚化和Ras互相反应^[9]。激活的RASSF1在抑制细胞生长、促进细胞凋亡等方面具有重要作用。目前认为一种可能的机制是RASSF1A蛋白通过抑制Ras激活生长信号的传递途径而发挥作用;另一种可能机制是RASSF1A蛋白的失活导致Ras作用的失衡,使其主要发挥促进生长的作用^[9-10]。AIM蛋白是人共济失调——毛细血管扩张症突变基因的编码蛋白,含有PBK激酶家族保守序列,参与细胞周期调控、有丝分裂中染色体重组、端粒长度监测及DNA损伤细胞学反应^[11]。RASSF1A蛋白通过磷酸化AIM蛋白的PBK位点,使之活化来发挥抑制肿瘤的作用。Shivakumar等^[12]研究发现,RASSF1A蛋白可能是细胞周期蛋白D1(cyclin D1)的抑制蛋白。cyclin D1对RASSF1A蛋白的活性非常敏感,活化RASSF1A蛋白能明显抑制cyclin D1在细胞内积聚,使视网膜母细胞瘤蛋白(Rb)去磷酸化,从而抑制细胞由G₁期进入S期,对细胞增殖起负性调节作用。Song等^[13]也发现,RASSF1A蛋白能调节细胞有丝分裂周期素期的稳定性和有丝分裂进展的时相。RASSF1A蛋白在分裂间期分布在细胞微管,在有丝分裂期分布在中心体和纺锤体,并最终通过细胞分化周期调控蛋白20(cdc20)作用到促后期复

[收稿日期] 2006-02-24

[作者单位] 蚌埠医学院 病理学教研室,安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 蔡兆根(1976-),男,硕士,助教。

合物 (APC) 上, 抑制 APC 磷酸化活性使细胞有丝分裂停滞在中后期^[14]。有研究表明, RASSF1C 通过与激活的 Ras-GTP 相连接可以加强 RASSF1 诱导的 293 细胞系的凋亡, 且激活的 Ras 可加强这种效应, 多结构骨架蛋白 CNK1 可通过 RASSF1 的介导与丝氨酸/苏氨酸激酶 (MSK1/2) 相连接, 参与 Ras 介导的促凋亡信号途径, 尽管 RASSF1A 和 RASSF1C 都能与 CNK1 相反应, 但是只有 RASSF1A 能扩大 CNK1 诱导的凋亡^[9, 15]。错义突变的 RASSF1A 与微管相关蛋白的作用受到干扰, 不能阻止微管的解聚作用, 表明 RASSF1A 在调控微管和细胞动力学方面起作用。钙调蛋白依赖性钙离子泵 (PMCA4b) 被认为在细胞信号传导中起作用, 其与 RASSF1 的结合可减少表皮生长因子 (EGF) 依赖性 Erk 的激活^[16]。由于 RASSF1B 在正常组织和肿瘤组织中都表达, 目前普遍认为 RASSF1B 只编码 Ras 相关结构域, 以 GTP 依赖的方式直接与 Ha-Ras 相结合, 没有特殊的生物学功能^[10]。

3 RASSF1A 基因的甲基化和突变分析

基因的异常主要包括基因改变和表遗传 (epigenetics) 的改变。基因改变是指基因结构的异常, 包括点突变、基因缺失、基因移位和基因扩增等。表遗传改变主要指在 DNA 分子结构和基因产物不变的条件下, 由于对特定元件或碱基的修饰, 而引起基因表达行为的改变。DNA 甲基化是表遗传的一种重要方式。近年来, 越来越多的研究表明 DNA 甲基化是抑癌基因失活的一个重要机制。按照 Knudson^[17] 的理论, “二次打击” (异常甲基化和等位缺失两方面) 使肿瘤抑制基因完全失活, 才能启动癌变过程。尽管 RASSF1A 基因的表达失活可以由突变和缺失造成, 但是在对肺癌、乳腺癌、鼻咽癌等多种肿瘤中的 RASSF1A 基因研究表明, 其表达失活机制主要是由于其启动子区 CPG 岛发生了特异性高甲基化^[3, 10]。Kim 等^[18] 在原发性非小细胞肺癌的研究中指出, RASSF1A 基因的启动子区 CPG 岛高甲基化有两种原因导致: 一种是 CIS 反应元件可阻止甲基化中心的扩散, 从而防止 CPG 岛被甲基化, 且有多数 SP1 蛋白位于 CPG 岛 5' 和 3' 边缘也能防止其被甲基化, 而吸烟能够破坏 CIS 反应元件, 也可以选择性地改变一些关键性转录因子如 SP1 蛋白, 从而造成甲基化扩散至 CPG 岛而后者被甲基化, 如果蛋白在功能上或数量上有缺陷的话也易于被甲基化。另一种因素是 DNA 甲基转移酶可以增强 CPG 岛高甲基化的敏感性, 而吸烟可以使 DNA 甲基转移酶活性增加而导致了 CPG 岛高甲基化。Vos 等^[16] 用特异性甲基化寡核苷酸微阵列方法研究乳腺正常组织、原发肿瘤和肿瘤细胞系的 RASSF1A 的启动子区和第一个外显子区的 CPG 岛甲基化情况, 发现第一个外显子区均有广泛的甲基化, 而乳腺正常组织启动子区不被甲基化, 原发肿瘤和肿瘤细胞系启动子区则有不同程度的甲基化。进一步的功能分析表明, DNA 的甲基化是从第一个外显子区扩散到启动子区的。RASSF1A 基因的突变在人类肿瘤中是很少发生的, 就能够查明的来说, 仅仅在 1 例鼻咽癌中报道过, 其 Ras 相关区域第 277 位密码子发生了框移突变^[19]。在鼻咽癌、肺癌和乳腺癌的研究中也发现了一些错义突变和多态现象, 其大多位于 RASSF1A 的功能区域, 三个在 DAG 结合区, 四个在 ATM 磷酸化区, 五个在 RA 区, 但是这些变化的重要意义还不完全明了^[10, 19, 20]。RASSF1A 的细

胞内定位对于其功能相当重要, 对于自然发生的错义突变的研究将有助于对 RASSF1A 的不同功能区域的进一步认识。

4 RASSF1A 与肿瘤

4.1 RASSF1 与肺癌 Danmann 等^[3] 利用 HSO₃ 基因组测序法检测 RASSF1 基因启动子 CPG 位点的甲基化状态, 发现 40% 的肺癌组织标本中 RASSF1A 基因启动子 CPG 位点完全甲基化; 而突变分析显示, RASSF1A 基因突变低于 10%。同时利用逆转录酶-聚合酶链反应 (RT-PCR) 技术检测 RASSF1 转录表达状态, 发现 RASSF1C 在所有肺癌细胞系和正常细胞系中都完全表达, RASSF1A 在所有正常细胞系中完全表达, 而在肺癌细胞系中存在较高的表达面缺失, 不表达 RASSF1A 的 A549 肺癌细胞系经甲基化抑制剂处理后, RASSF1A 恢复表达。RASSF1A cDNA 转染 A549 细胞系能明显减少细胞克隆形成, 抑制非贴壁性细胞生长; 而表达 RASSF1A 的裸鼠移植肿瘤较对照组的肿瘤生长明显减慢, 由此推测 RASSF1A 基因是一个候选肺癌抑制基因。邵康等^[8] 对 51 例肺癌患者及癌旁正常组织中 RASSF1 3 种不同转录本的表达研究结果显示 RASSF1A 在癌旁正常组织几乎全部表达, 而相匹配的癌组织中 RASSF1A 的表达缺失率为 54.9%, 其结果与 Danmann 等^[3] 等在肺癌细胞系中的研究结果一致, 进一步支持了该基因作为候选抑癌基因的诊断。除了甲基化改变, 3P21.3 等位缺失在肺癌发生最早、也最频繁。Agathangelou 等^[18] 研究发现, 77% (20/26) 3P21.3 等位缺失的小细胞性肺癌中 RASSF1A 基因启动子完全甲基化, 未发现基因点突变, 由此看出“二次打击”引起的 RASSF1A 基因失活在肺癌发生过程中起了重要作用。

4.2 RASSF1 与消化系统肿瘤 Zhang 等^[21] 利用甲基化特异 PCR (MSP) 方法研究肝细胞癌中 RASSF1A 基因启动子甲基化状态, 发现正常对照组 RASSF1A 基因启动子无异常甲基化改变, 85% (70/82) 的癌组织标本和 70% (7/10) 癌周正常组织中该基因启动子异常甲基化, 由此认为, RASSF1A 基因启动子甲基化是肝细胞癌发生的早期事件。Byun 等^[22] 在 15 种胃癌细胞系和 90 个原发性胃癌组织中研究发现 60% (9/15) 胃癌细胞系中没有 RASSF1A 的表达, 45.6% (41/90) 胃癌组织中 RASSF1A 表达缺失或异常。另外, RASSF1A 的表达缺失还与胃癌的分级和分期显著相关, 具有明显统计学意义, 但与肿瘤的组织学类型关系不大。Byun 等^[22] 利用 MSP 分析得出在 RASSF1A 表达缺失的 9 个细胞系和 41 个胃癌组织中, 所有的细胞系和 95.1% (39/41) 的胃癌组织中都发现了甲基化, 指示出 RASSF1A 的表达缺失主要是由于 RASSF1A 基因启动子区域 CPG 岛的高甲基化所致, 虽然其间也涉及了基因的突变, 但并不是胃癌中 RASSF1A 失活的主要机制。Van Engeland 等^[23] 在散发性结肠癌中发现, 20% (45/222) 肿瘤组织中 RASSF1A 基因启动子甲基化, 该基因启动子甲基化与 K-Ras 突变呈显著负相关, 推测结肠癌中 RASSF1A 失活可能导致原癌蛋白 Ras 介导的信号转导途径被激活。在胰腺癌中, Danmann 等^[24] 同样发现了 RASSF1A 基因甲基化与 K-Ras 突变呈显著负相关, 这可能有助于对 RASSF1A 生物学功能的了解。

4.3 RASSF1 与乳腺癌 Danmann 等^[25] 研究发现, 在 100% 乳腺癌细胞系和 62% (28/45) 的原发性乳腺癌中 RASSF1A

基因启动子 CpG位点高甲基化,且甲基化水平与转录表达缺失显著相关,而正常对照组 RASSF1A完全表达,未发现基因甲基化改变,不表达 RASSF1A的细胞系用甲基化抑制剂处理后 RASSF1A恢复表达。同时, I 级乳腺癌中 RASSF1A基因启动子甲基化率为 100%,提示 RASSF1A启动子甲基化可能是乳腺癌发生的早期事件。Yan等^[26]利用甲基化特异寡核苷酸微阵列技术研究发现,乳腺癌中 RASSF1A基因 CpG位点从第一个外显子到启动子区域均有异常甲基化改变,说明 RASSF1A基因的表遗传学改变发生在乳腺癌形成的早期阶段; RT-PCR显示基因转录抑制只与启动子甲基化相关,这可能因为启动子区 CpG位点甲基化能破坏染色质构象,因而使转录起始不稳定的结果。

4.4 RASSF1与其他肿瘤 Liu等^[27]在前列腺癌中发现肿瘤组织 RASSF1A基因甲基化率高达 71%,且甲基化水平与肿瘤去分化和侵袭性行为显著正相关。Chan等^[28]利用 MSP方法发现, 47.5% (19/40)膀胱移行细胞癌(TCC)的癌组织标本中 RASSF1A基因启动子甲基化,杂合性缺失分析显示, 57.9% (8/11)的 TCC组织存在 3P21.3杂合性缺失,且杂合性缺失与基因甲基化水平呈显著正相关。Yu等^[29]在宫颈癌中研究发现, 67% (8/12) RASSF1A基因异常甲基化的癌组织同时存在 3P21.3位点杂合性缺失,未发现基因点突变。以上这些都说明了 RASSF1A基因失活主要是由于异常甲基化和等位缺失所引起的。

5 展望

RASSF1A基因是新近发现的一组基因家族,以其独特的生物学活性吸引了大批研究者的关注,特别是 RASSF1A的研究。目前对该基因的研究主要集中在两个方面:(1) RASSF1A基因生物学特性的研究;(2) RASSF1A基因异常甲基化与肿瘤形成的关系。虽然 RASSF1A的明确生物学活性及其与肿瘤的关系还不很清楚,但随着对 RASSF1A基因研究的深入,将会对其在肿瘤发生发展过程中的作用有一个更全面、更透彻的认识,并为肿瘤的基因治疗提供新的策略。

[参 考 文 献]

- [1] Gazdar AF, Bader S, Hung J et al. Molecular genetic changes found in human lung cancer and its precursor lesions [J]. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1995 59: 565—572
- [2] Sekido Y, Ahmadian M, Wisnuba IJ et al. Cloning of a breast cancer homozygous deletion junction narrows the region of search for a 3P21.3 tumor suppressor gene [J]. Oncogene 1998 16 (24): 3151—3157
- [3] Danmann R, Li C, Yoon JH et al. Epigenetic inactivation of a RAS association domain family protein from the lung tumor suppressor locus 3P21.3 [J]. Nat Genet 2000 25 (3): 315—319
- [4] Lerman MJ, Minna JD. The 630 kb lung cancer homozygous deletion region on human chromosome 3P21.3 [J]. Cancer Res 2000 60 (21): 6116—6133
- [5] Ponting CP, Benjmin DR. A novel family of Ras-binding domains [J]. Trends Biochem Sci 1996 21 (11): 422—425
- [6] Vos MD, Ellis CA, Bell A et al. Ras uses the novel tumor suppressor RASSF1 as an effector to mediate apoptosis [J]. J Biol Chem 2000 275 (46): 35669—35672
- [7] Newton AC. Protein kinase C: Seeing two domains [J]. Curr Biol 1995 5 (9): 973—976
- [8] 邵康,赫捷,程邦昌,等. RASSF1基因不同转录本在肺癌组织中的转录表达及临床意义 [J]. 中华肿瘤杂志, 2003 25 (2): 149—152
- [9] Hallberg B, Ryter SJ, Downward J. Interaction of Ras and Raf in intact mammalian cells upon extracellular stimulation [J]. J Biol Chem 1994 269 (6): 3913—3916
- [10] Burbree DG, Foréacs E, Zochbauer-Müller S et al. Epigenetic inactivation of RASSF1A in lung and breast cancers and malignant phenotype suppression [J]. J Natl Cancer Inst 2001 93 (9): 691—699
- [11] Zhang N, Chen P, Khanna KK et al. Isolation of full length ATM cDNA and correction of the ataxia telangiectasia cellular phenotype [J]. Proc Natl Acad Sci USA 1997 94 (15): 8021—8026
- [12] Shivakumar I, Minna J, Sakamaki T et al. The RASSF1A tumor suppressor blocks cell cycle progression and inhibits cyclin D1 accumulation [J]. Mol Cell Biol 2002 22 (12): 4309—4318
- [13] Song M, Song SJ, Ayad NG et al. The tumor suppressor RASSF1A regulates mitosis by inhibiting the APC-Cdc20 complex [J]. Nat Cell Biol 2004 6 (2): 129—137
- [14] Hoyt MA. A new view of the spindle checkpoint [J]. J Cell Biol 2001 154 (5): 909—911
- [15] Rabizadeh S, Xavier RJ, Ishiguro K et al. The scaffold protein CNK1 interacts with the tumor suppressor RASSF1A and augments RASSF1A-induced cell death [J]. J Biol Chem 2004 279 (28): 29247—29254
- [16] Amesilla AI, Williams JC, Buch MH et al. Novel functional interaction between the plasma membrane Ca²⁺ pump 4b and the proapoptotic tumor suppressor Ras-associated factor 1 (RASSF1) [J]. J Biol Chem 2004 279 (30): 31318—31328
- [17] Knudson AG. Hereditary cancer: Two hits revisited [J]. J Cancer Res Clin Oncol 1996 122 (3): 135—140
- [18] Kim DH, Kim JS, Ji YJ et al. Hypomethylation of RASSF1A promoter is associated with the age at starting smoking and a poor prognosis in primary non-small cell lung cancer [J]. Cancer Res 2003 63 (13): 3743—3746
- [19] Lo KW, Kwong J, Hui AB et al. High frequency of promoter hypomethylation of RASSF1A in nasopharyngeal carcinoma [J]. Cancer Res 2001 61 (10): 3877—3881
- [20] Agathangelou A, Honorio S, Macamery DP et al. Methylation associated inactivation of RASSF1A from region 3P21.3 in lung, breast and ovarian tumors [J]. Oncogene 2001 20 (12): 1509—1518
- [21] Zhang YJ, Ahsan H, Chen Y et al. High frequency of promoter hypomethylation of RASSF1A and p16 and its relationship to aflatoxin B₁-DNA adduct levels in human hepatocellular carcinoma [J]. Mol Carcinog 2002 35 (2): 85—92
- [22] Byun DS, Lee MG, Chae KS et al. Frequent epigenetic inactivation of RASSF1A by aberrant promoter hypermethylation in human gastric adenocarcinoma [J]. Cancer Res 2001 61 (19): 7034—7038
- [23] Van Ergeleand M, Roemen GM, Brink M et al. K-Ras mutations and RASSF1A promoter methylation in colorectal cancer [J]. Oncogene 2002 21 (23): 3792—3795
- [24] Danmann R, Schöglarsüngen V, Liu L et al. Frequent RASSF1A promoter hypermethylation and K-Ras mutations in pancreatic carcinoma [J]. Oncogene 2003 22 (24): 3806—3802
- [25] Danmann R, Yang G, Pfeifer GP. Hypomethylation of the CpG island of Ras association domain family 1A (RASSF1A), a

- putative tumor suppressor gene from the 3P21.3 locus occurs in a large percentage of human breast cancers [J]. *Cancer Res* 2001, 61(7): 3105-3109.
- [26] Yan P, Shi H, Ramanathan F, et al. Differential distribution of DNA methylation within the RASSF1A CpG island in breast cancer [J]. *Cancer Res* 2003, 63(19): 6178-6186.
- [27] Liu L, Yoon JH, Dammann R, et al. Frequent hypermethylation of the RASSF1A gene in prostate cancer [J]. *Oncogene* 2002, 21(44): 6835-6840.

- [28] Chan MW, Chan IW, Tang NL, et al. Frequent hypermethylation of promoter region of RASSF1A in tumor tissues and voided urine of urinary bladder cancer patients [J]. *Int J Cancer* 2003, 104(5): 611-616.
- [29] Yum Y, Tong JH, Chan IK, et al. Hypermethylation of the tumor suppressor gene RASSF1A and frequent concomitant loss of heterozygosity at 3P21.3 in cervical cancer [J]. *Int J Cancer* 2003, 105(2): 204-209.

[文章编号] 1000-2200(2007)04-0503-02

·综述·

正畸微型种植体支抗的发展与应用

叶亮 综述,王大为 审校

[关键词] 正畸学; 矫正; 微型种植体; 支抗; 正畸治疗; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 783.5 [文献标识码] A

在正畸治疗中,支抗的控制是决定治疗效果的因素之一。传统的支抗控制手段有口外弓、颌间牵引、横腭杆、Nance弓、唇挡、舌弓等,但它们存在不易控制、舒适性较差、依赖患者合作等不足,无法达到没有支抗丧失的绝对支抗效果,这在一定程度上影响了矫治效果,延长了疗程。自20世纪60年代 Branemark等提出的“骨性结合”以来,各种骨结合种植体逐渐被用于提供正畸支抗。其中,近几年才出现的微型种植体支抗(micro implant anchorage, MIA),体积小,植入部位灵活,手术过程简单,创伤小,可以提供200 N以上的支抗力^[1]。随着人们对牙齿面部美观及功能需求的日益提高,微型种植体支抗作为一种安全稳定有效的“绝对支抗”,加之其使用部位的灵活性,可以满足成年正畸患者以及需要强支抗设计病例的治疗需求,在正畸临床中得到日益广泛的应用。

1 微型种植体

目前使用的微型种植体支抗,一般为钛或钛合金制成,长度2.0~14 mm,直径1.0~2.0 mm可供选择,可以承受2~3 N的正畸力,且持续时间能够满足正畸临床需要^[2,3]。微型种植体大体上分为3个部分,即植入骨内部、颈部和黏膜外露部。新开发的微型种植体有3种,分别用于上颌牙槽骨、下颌牙槽骨和腭骨。用于上颌牙槽骨的微型种植体埋入骨内的下部结构长度有6 mm和8 mm两种,突出牙龈的上部结构长度为1 mm;下颌用微型种植体的下部结构长4 mm,上部结构长2 mm;植于上颌硬腭部的微型种植体的下部结构长10 mm,上部为1 mm,颈部的长度为4 mm,此部位与较厚的腭部软组织接触,可以起到缓解炎症的作用^[4]。

2 微型种植体的植入部位

微型种植体以其体积小的优势使其可以植入许多所希望的部位,包括牙根之间的区域而不损伤牙齿及其他组

织^[3]。上颌骨一般可植在梨状孔下方的隆起、上颌颊侧牙槽骨、上颌磨牙区腭侧的牙槽骨、上颌结节、腭中缝等部位,下颌主要种植部位有牙根间的牙槽骨、下颌磨牙后垫区域、下颌骨体部及颏部^[4]。Park等^[5]证实,在上颌第二前磨牙与第一磨牙的牙根之间有较宽的间隙,在此处的牙槽骨植入微型种植体是安全的,不会造成植入过程中及牙齿移动过程中对牙根的损伤。

3 微型种植体的临床应用

3.1 前牙的内收 以往头帽口外弓是获得磨牙最强支抗的常用方法,但其支抗效果过分依赖于患者的合作^[1]。传统的内收前牙的方法又会使磨牙产生向前的移动,这样拔牙间隙不能完全用于前牙的内收,从而影响疗效。微型种植体的使用可以克服这些缺点。将其种植于上颌第一、二前磨牙间,并在尖牙与侧切牙之间置一牵引钩,微型种植体与牵引钩之间进行弹性牵引,从而一次完成6个前牙的内收。此方法的最大优势在于支抗完全没有丧失,除此之外,用于支抗的磨牙也可能由于种植体产生的后移力,使整个上颌牙弓向后移动,从而在一定程度上改善颜面外观。

3.2 竖直倾斜磨牙 当下颌磨牙近中阻生,牙冠嵌于近中牙齿牙冠的远中面时,使用传统的矫治方法难度比较大。这时可以将微型种植体植入磨牙后垫,开窗暴露牙冠并粘一舌钮,通过牵引力便可竖直磨牙。

另一种情况是当个别磨牙缺失时,特别是第一磨牙的过早缺失,从而诱导远中的磨牙向近中倾斜,这会给修复治疗带来困难。我们可以将微型种植体植于上颌结节或磨牙后垫处,在倾斜的磨牙近中面粘一舌钮,在微型种植体与舌钮之间弹性牵引,将倾斜的磨牙竖直。与传统的矫治方法即在矫正弓丝上弯制T型、L型等各种曲相比,微型种植体的应用使操作难度大大降低,见效相对较快。

3.3 作为舌侧矫治治疗的支抗方式 常规的矫治方法大多使用横腭弓,此种矫治方法很难实现最大支抗,且易使患者在矫治过程中产生不适感。操作时可以在上颌第一、第二磨牙间的腭侧牙槽骨上植入微型种植体作为舌侧矫治器治疗

[收稿日期] 2006-12-25

[作者单位] 中山大学光华口腔医学院 2003级,广东 广州 510080

[作者简介] 叶亮(1985-),男,学生。