

FUS 基因变异型家族性肌萎缩侧索硬化症一例

李想 张慧媛 张俭 何志义

【关键词】 肌萎缩侧索硬化； 基因； 突变； 病例报告

【Key words】 Amyotrophic lateral sclerosis； Genes； Mutation； Case reports

Familial amyotrophic lateral sclerosis with *FUS* gene mutation: one case report

LI Xiang, ZHANG Hui-yuan, ZHANG Jian, HE Zhi-yi

Department of Neurology, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, China

Corresponding author: HE Zhi-yi (Email: Hezhiyi0301@sina.com)

Conflicts of interest: none declared

患者 女性, 25 岁。主因双下肢无力伴言语不清、吞咽困难 9 个月, 双上肢无力 2 个月, 于 2019 年 3 月 29 日入院。患者 9 个月前无明显诱因出现右下肢无力, 7 个月前出现左下肢无力, 此后症状进行性加重并伴随言语不清、吞咽困难等症状, 偶有饮水呛咳, 未予治疗; 2 个月前出现双上肢无力, 为求诊断与治疗, 遂至我院就诊, 门诊以肢体无力收入院。自患病以来症状平稳, 无发热, 无头痛、头晕, 无意识障碍, 无抽搐发作, 无恶心、呕吐, 无视物不清、视物成双及耳鸣等症状与体征。精神状态尚可, 大小便正常, 近期体重无异常变化, 既往身体健康。其父 2006 年末(42 岁)曾因吞咽困难就医, 外院体格检查显示舌肌萎缩, 四肢肌力尚可, 诊断为运动神经元病, 未行基因检测, 后因肌力减退、吞咽困难无法进食, 2008 年末(44 岁)死于极度营养不良。患者及其母均否认其他家族成员有类似症状或疾病。

诊断与治疗过程 体格检查: 神志清楚, 查体合作, 构音障碍, 语调、语态无明显改变。双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 3 mm, 对光反应灵敏, 双侧眼球运动正常, 无眼震; 双侧视力、听力未见明显异常。双侧额纹及鼻唇沟对称, 软腭及悬雍垂居中, 咽反射正常, 伸舌居中, 舌肌纤颤, 软腭运动减弱。颈部柔软。左侧股四头肌可见肌束震颤。四肢近端肌萎缩, 双侧鱼际肌萎缩。左上肢近端肌力 3 级、远端

4 级, 左下肢近端肌力 3 级、远端 2 级, 右上肢近端肌力 3 级、远端 4 级, 右下肢近端肌力 3 级、远端 2 级; 四肢肌张力正常。双侧肱二头肌、肱三头肌腱反射减弱, 双侧跟-膝-腱反射减弱。双侧 Babinski 征阴性。脑干反射检查咬肌下颌反射阳性, 双侧掌颏反射呈阳性。实验室检查: 血清钾 3.44 mmol/L (3.50 ~ 5.30 mmol/L), 同型半胱氨酸 21.43 mmol/L (4.44 ~ 13.56 mmol/L), 叶酸水平为 6.72 mmol/L (8.83 ~ 60.80 mmol/L), 余血清学检查无明显异常。脑脊液检查: 压力、常规、生化均未见明显异常。影像学检查: 颈椎 MRI 可见 C₄₋₇ 椎间盘轻度膨出, 腰椎、骶尾椎 CT 平扫未见明显异常。肌电图检查: 左侧胸锁乳突肌、右侧肱二头肌、右侧拇短展肌、右侧胫骨前肌呈神经源性损害; 双侧腓总神经运动神经传导速度(MNCV)正常, 远端潜伏期延长, 诱发电位波幅降低; 右侧尺神经重复频率电刺激未见明显低频递减及高频递增现象(图 1)。基因检测: 征得患者及其母亲同意, 于入院后第 7 天晨起采集其外周静脉血各 5 ml, 采用第二代测序技术(NGS)行基因检测(沈阳金域医学检验所有限公司)。结果显示: 患者存在 *FUS* 基因外显子 15c. 1553_1554delinsTT (p. Arg518Ile) 杂合突变(图 2a), 患者母亲 *FUS* 基因外显子相应区域无变异(图 2b)。分别检索人类基因突变数据库(HGMD; <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)、千人基因组数据库(<https://www.internationalgenome.org/>)和美国国家生物技术信息中心(NCBI)dbSNP147 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), 均未收录该变异类型, 属于新发变异,

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2021.06.008

作者单位: 110001 沈阳, 中国医科大学附属第一医院神经内科

通讯作者: 何志义, Email: Hezhiyi0301@sina.com

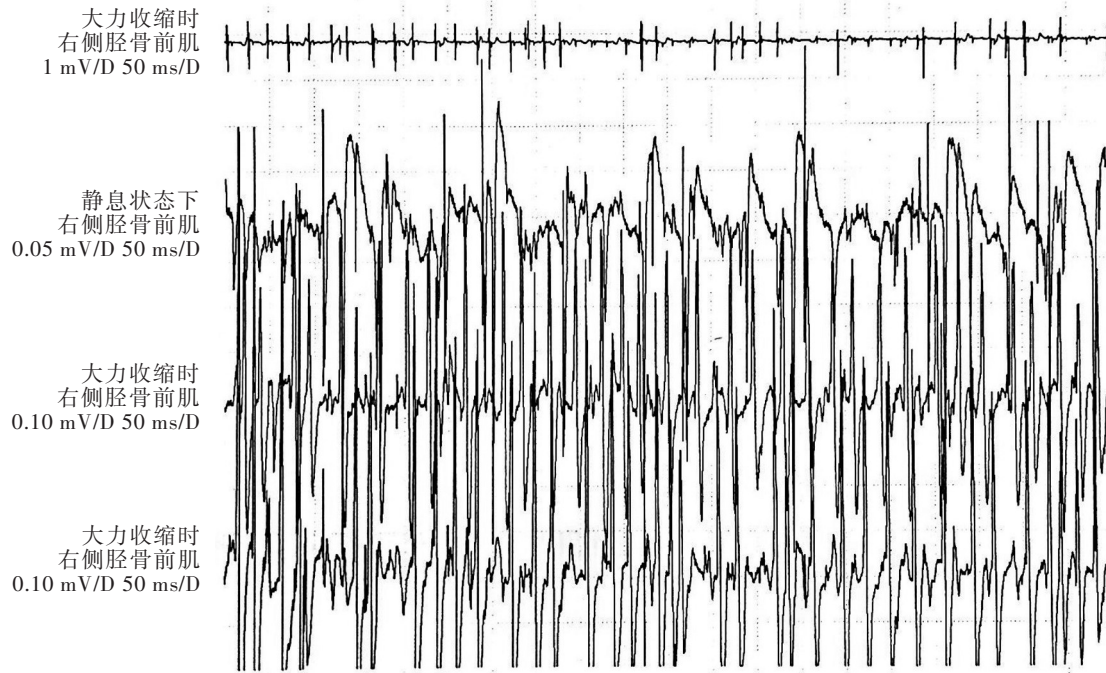


图1 肌电图检查显示,右侧胫骨前肌于静息状态下活跃性失神经电位和大力收缩时运动单位电位均减少
Figure 1 Results of EMG of right tibialis anterior muscle showed active denervation potential in resting state and decreased motor unit potential from forced muscle contraction.

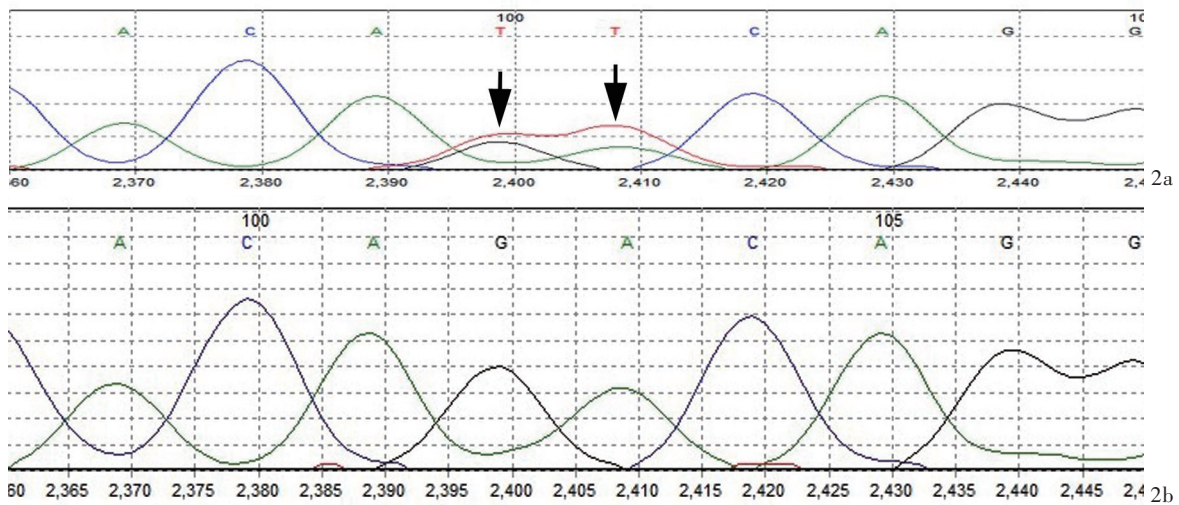


图2 患者及其母基因检测结果 2a 患者存在 *FUS* 基因外显子 15 c.1553_1554delinsTT(p.Arg518Ile) 杂合突变(箭头所示) 2b 患者之母 *FUS* 基因外显子相应区域无变异
Figure 2 Gene sequencing findings of the patient and her mother There was a missense heterozygous c.1553_1554delinsTT (p.Arg518Ile) mutation in the exon 15 of *FUS* gene (arrows indicate, Panel 2a). There was no mutation in the corresponding region of the *FUS* gene exon in the patient's mother (Panel 2b).

为国内外首次报道。生物信息学软件 (polymorphism phenotype、Soring intolerant from toleran 等) 综合分析显示,该变异类型在美国医学遗传学和基因组学会 (ACMG) 的评级为可能的致病性变异,结合患者临床表现和各项辅助检查结果,最终明确诊断为肌萎缩侧索硬化症 (ALS)。治疗原则

以药物治疗为主,予以维生素 B₆ 10 mg/d、甲钴胺 0.50 mg/次 (3 次/d)、叶酸 5 mg/次 (3 次/d) 口服,同时辅以口服氯化钾 0.50 g/次 (3 次/d),连续治疗 8 天症状无明显改善或加重,遂出院。出院后继续口服甲钴胺 0.50 mg/次 (3 次/d) 2 周,嘱定期复查,出院 6 个月电话随访,自诉饮水呛咳、吞咽困难症状略有

加重,肢体无力症状无明显变化。

讨 论

肌萎缩侧索硬化症是以脑和脊髓运动神经元变性为特征的进行性致死性疾病,是运动神经元病中最为常见的类型,以进行性加重的骨骼肌无力、肌萎缩、肌束颤动、延髓麻痹和锥体束征为主要临床表现,生存期一般为3~5年^[1]。本文患者以双下肢无力隐匿发病,呈进行性加重,同时伴有四肢近端肌萎缩、软腭运动减弱、舌肌纤颤、左侧股四头肌肌束震颤、饮水呛咳及吞咽困难,脑干病理反射呈阳性,肌电图提示呈典型的神经源性损害,临床特征较为全面且典型,符合肌萎缩侧索硬化症的临床特征。

约有10%的肌萎缩侧索硬化症患者其一级或二级亲属中存在家族史,这种类型大多归于家族性肌萎缩侧索硬化症(FALS),余则为散发性肌萎缩侧索硬化症(sALS)^[2-4]。多数家族性肌萎缩侧索硬化症为常染色体显性遗传,也可有常染色体隐性遗传和X连锁显性遗传^[3]。家族性肌萎缩侧索硬化症患者的家系常由1例先证者和1~2例患病一级或二级亲属组成,超过50%的家系仅包括2~3例肌萎缩侧索硬化症病例,多例患病个体家系仅占少数^[2,5]。本文报告1例肌萎缩侧索硬化症患者,虽然患者父亲未行基因检测,但根据其临床表现及外院诊断,仍提示该例患者存在阳性家族史,但因患者之子尚年幼(3岁),患者及家属拒绝对其子进行基因检测,故不能证实是否遗传至下一代。

1993年,Rosen等^[6]发现,家族性肌萎缩侧索硬化症患者存在SOD1基因相关变异,随着对肌萎缩侧索硬化症遗传学研究的不断深入,目前已鉴定逾50种潜在的致病或疾病修饰基因,其中C9ORF72、SOD1、TARDBP、FUS和ANG变异占肌萎缩侧索硬化症患者变异基因的50%以上^[2-3,7-8],其他基因则相对罕见。一项包含欧洲和亚洲人群的系统回顾分析表明,在家族性肌萎缩侧索硬化症和散发性肌萎缩侧索硬化症患者中,主要肌萎缩侧索硬化症相关基因的总变异频率分别为47.7%和5.2%,但欧洲和亚洲患者的主要肌萎缩侧索硬化症基因变异频率存在显著差异;欧洲人群以C9ORF72重复扩增最为常见,FUS基因变异位列第四,而在亚洲人群中,以SOD1变异最为常见,其次是FUS变异^[9]。其他相关研究也得出相似结论^[10-11],提示中国大陆地区

FUS变异频率增高,是区别于白种人的遗传特征之一。因此,本文患者作为存在FUS基因变异的家族性肌萎缩侧索硬化症患者,虽在家族性肌萎缩侧索硬化症总体基因变异类型分布中属于相对罕见类型,但符合中国大陆地区的遗传变异特征。

FUS基因变异定位于染色体16p11.2,通常以常染色体显性方式遗传,约占家族性肌萎缩侧索硬化症的4%,在散发性肌萎缩侧索硬化症患者中则较为少见^[12-16]。研究表明,超过60%的FUS基因变异型肌萎缩侧索硬化症患者在45岁以前发病^[17]。近年有研究发现,FUS基因变异与青少年肌萎缩侧索硬化症(JALS),尤其是散发性青少年肌萎缩侧索硬化症密切相关^[18],同时该项研究指出,由FUS基因变异导致的散发性青少年肌萎缩侧索硬化症患者,与其他基因变异类型相比,其病程进展更快、生存期更短。我国一项针对12例青少年肌萎缩侧索硬化症患者的研究显示,有30%(4例)的患者存在FUS基因变异,表明FUS基因变异可能是肌萎缩侧索硬化症早发遗传的关键影响因素^[19]。2020年,Chen等^[20]对我国南部地区268例肌萎缩侧索硬化症患者基因型与表型进行研究,其中132例(49.25%)存在肌萎缩侧索硬化症相关基因变异,FUS基因变异者4例,占总变异数的3.03%,此4例患者男女比例1:1,平均发病年龄(33.5±12.4)岁,在所有基因变异类型中发病最早,且与总体平均发病年龄[(52.1±10.4)岁]相比有显著差异($P=0.001$),提示FUS基因变异型肌萎缩侧索硬化症患者更倾向于早发;该项研究所有FUS基因变异患者均从肢端发病(3例上肢、1例下肢),而无球部发病。本文患者虽不属于青少年肌萎缩侧索硬化症,但其发病年龄相对较早,以双下肢无力发病,这些特征与上述研究得出的“早发性”和“肢端发病”结论可以相互印证。

FUS基因编码的肉瘤融合/脂肪肉瘤转运蛋白(FUS/TLS)是一种在神经元中普遍表达的蛋白质,主要位于胞核内^[12],也可存在于神经元树突中^[21];属于不均一核糖核蛋白(hn-RNP)复合体的组成成分之一,由526个氨基酸组成,15个外显子编码,其相对分子质量为 75×10^3 ^[22],其可通过与运动蛋白驱动蛋白^[23]和肌球蛋白-Va^[24]相结合参与DNA和RNA的代谢过程^[12,25]。其N-端具有转录激活域,在染色体易位后可产生导致尤文肉瘤和急性髓性白血病的融合蛋白^[26];C-端含有RNA识别基序

(RRM)、精氨酸/甘氨酸/甘氨酸重复序列和参与 RNA 加工的锌指结构域,以及一个高度保守的极限 C-端区^[12,22]。FUS/TLS 蛋白变异点即位于此 C-端高度保守的 RNA 结合结构域中^[12],这种缺陷蛋白大多在神经元的细胞质内聚集。研究发现,染色体 16p 连锁的 FUS 基因错义突变与家族性肌萎缩侧索硬化症相关^[12,27]。目前发现的 FUS 基因变异形式已经超过 50 种,主要集中于外显子 6、14 和 15,其中大部分为错义突变,少数是移码或无义突变^[28-29]。本文患者基因变异位点即定位于染色体 16p11.2,为错义突变,在外显子 15 中检测到单个碱基对变化,这种变化导致在 518 位置处的精氨酸被异亮氨酸所取代(p.Arg518Ile)。目前比较明确的错义突变有 p.Arg514Ser、p.Pro525Leu^[30],以及 p.Arg521Cys、p.Arg521His^[31]等。既往报道显示,外显子 15 为变异热区,且此前已有研究者检测到与本文患者位置相同的第 518 位氨基酸变异^[32],但 Arg518Ile 变异尚未见诸报道。合并 FUS 基因 Arg518Ile 变异的肌萎缩侧索硬化症患者在表型上有哪些更细微的特征,尚待进一步探究。此外,FUS/TLS 蛋白亦是亨廷顿舞蹈病^[33]、额颞叶痴呆^[21]等其他神经退行性疾病的主要聚集作用蛋白。FUS 基因的异常表达亦与黏液样脂肪肉瘤^[34]、前列腺癌^[35]、非小细胞肺癌^[36]等肿瘤的发病机制密切相关,提示 FUS 基因变异在肌萎缩侧索硬化症、其他神经退行性疾病以及肿瘤等均具有可能的致病作用,并为进一步探索 FUS 基因的表达作用提供了广阔思路。

本文报告 1 例 FUS 基因变异型家族性肌萎缩侧索硬化症患者,属于肌萎缩侧索硬化症之少见类型。FUS 基因变异型在家族性肌萎缩侧索硬化症人群中所占比例也相对较小,但由于该基因在中国大陆突变频率增高,并成为区别于白种人的遗传特征之一,故报告该病例有助于提高医学工作者对 FUS 基因变异型家族性肌萎缩侧索硬化症的认识,更精准地进行临床诊治。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Electromyography and Clinical Neurophysiology Group of Neurology Society for Chinese Medical Association, Neuromuscular Division Neurology Society of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of amyotrophic lateral sclerosis [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2012, 45:531-533.[中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经电生理学组,中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组.中国肌萎缩侧索硬化诊断和治疗指南[J].中华神经科杂志, 2012, 45:531-533.]
- [2] Valdmanis PN, Rouleau GA. Genetics of familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. Neurology, 2008, 70:144-152.
- [3] Boylan K. Familial amyotrophic lateral sclerosis [J]. Neurol Clin, 2015, 33:807-830.
- [4] Byrne S, Bede P, Elamin M, Kenna K, Lynch C, McLaughlin R, Hardiman O. Proposed criteria for familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. Amyotroph Lateral Scler, 2011, 12:157-159.
- [5] Benatar M, Kurent J, Moore DH. Treatment for familial amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009:CD006153.
- [6] Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, Donaldson D, Goto J, O'Regan JP, Deng HX. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis [J]. Nature, 1993, 362:59-62.
- [7] Greenway MJ, Andersen PM, Russ C, Ennis S, Cashman S, Donaghy C, Patterson V, Swingler R, Kieran D, Prehn J, Morrison KE, Green A, Acharya KR, Brown RH Jr, Hardiman O. ANG mutations segregate with familial and 'sporadic' amyotrophic lateral sclerosis[J]. Nat Genet, 2006, 38:411-413.
- [8] Paubel A, Violette J, Amy M, Praline J, Meininger V, Camu W, Corcia P, Andres CR, Vouret P; French Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Study Group. Mutations of the ANG gene in French patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. Arch Neurol, 2008, 65:1333-1336.
- [9] Zou ZY, Zhou ZR, Che CH, Liu CY, He RL, Huang HP. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, 88:540-549.
- [10] Zou ZY, Liu MS, Li XG, Cui LY. The distinctive genetic architecture of ALS in mainland China [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016, 87:906-907.
- [11] Liu ZJ, Lin HX, Wei Q, Zhang QJ, Chen CX, Tao QQ, Liu GL, Ni W, Gitler AD, Li HF, Wu ZY. Genetic spectrum and variability in Chinese patients with amyotrophic lateral sclerosis [J]. Aging Dis, 2019, 10:1199-1206.
- [12] Vance C, Rogelj B, Hortobágyi T, De Vos KJ, Nishimura AL, Sreedharan J, Hu X, Smith B, Ruddy D, Wright P, Ganesalingam J, Williams KL, Tripathi V, Al-Saraj S, Al-Chalabi A, Leigh PN, Blair IP, Nicholson G, de Belleruche J, Gallo JM, Miller CC, Shaw CE. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6 [J]. Science, 2009, 323:1208-1211.
- [13] Renton AE, Chiò A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics [J]. Nat Neurosci, 2014, 17:17-23.
- [14] Hewitt C, Kirby J, Highley JR, Hartley JA, Hibberd R, Hollinger HC, Williams TL, Ince PG, McDermott CJ, Shaw PJ. Novel FUS/TLS mutations and pathology in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis [J]. Arch Neurol, 2010, 67:455-461.
- [15] DeJesus-Hernandez M, Kocerha J, Finch N, Crook R, Baker M, Desaro P, Johnston A, Rutherford N, Wojtas A, Kennelly K, Wszolek ZK, Graff-Radford N, Boylan K, Rademakers R. De novo truncating FUS gene mutation as a cause of sporadic amyotrophic lateral sclerosis [J]. Hum Mutat, 2010, 31:E1377-1389.
- [16] Chiò A, Calvo A, Moglia C, Ossola I, Brunetti M, Sbaiz L, Lai SL, Abramzon Y, Traynor BJ, Restagno G. A de novo missense mutation of the FUS gene in a "true" sporadic ALS case [J]. Neurobiol Aging, 2011, 32:553.
- [17] Huang EJ, Zhang J, Geser F, Trojanowski JQ, Strober JB, Dickson DW, Brown RH Jr, Shapiro BE, Lomen-Hoerth C.

- Extensive FUS - immunoreactive pathology in juvenile amyotrophic lateral sclerosis with basophilic inclusions [J]. *Brain Pathol*, 2010, 20:1069-1076.
- [18] Chen L. FUS mutation is probably the most common pathogenic gene for JALS, especially sporadic JALS [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2020. [Epub ahead of print]
- [19] Liu ZJ, Lin HX, Liu GL, Tao QQ, Ni W, Xiao BG, Wu ZY. The investigation of genetic and clinical features in Chinese patients with juvenile amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Clin Genet*, 2017, 92:267-273.
- [20] Chen W, Xie Y, Zheng M, Lin J, Huang P, Pei Z, Yao X. Clinical and genetic features of patients with amyotrophic lateral sclerosis in southern China [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27: 1017-1022.
- [21] Aoki N, Higashi S, Kawakami I, Kobayashi Z, Hosokawa M, Katsuse O, Togo T, Hirayasu Y, Akiyama H. Localization of fused in sarcoma (FUS) protein to the post-synaptic density in the brain [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 124:383-394.
- [22] Lagier-Tourenne C, Polymenidou M, Cleveland DW. TDP-43 and FUS/TLS: emerging roles in RNA processing and neurodegeneration [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19:R46-64.
- [23] Kanai Y, Dohmae N, Hirokawa N. Kinesin transports RNA: isolation and characterization of an RNA -transporting granule [J]. *Neuron*, 2004, 43:513-525.
- [24] Yoshimura A, Fujii R, Watanabe Y, Okabe S, Fukui K, Takumi T. Myosin - Va facilitates the accumulation of mRNA/protein complex in dendritic spines [J]. *Curr Biol*, 2006, 16:2345-2351.
- [25] Wang X, Arai S, Song X, Reichart D, Du K, Pascual G, Tempst P, Rosenfeld MG, Glass CK, Kurokawa R. Induced ncRNAs allosterically modify RNA - binding proteins in cis to inhibit transcription [J]. *Nature*, 2008, 454:126-130.
- [26] Law WJ, Cann KL, Hicks GG. TLS, EWS and TAF15: a model for transcriptional integration of gene expression [J]. *Brief Funct Genomic Proteomic*, 2006, 5:8-14.
- [27] Kwiatkowski TJ Jr, Bosco DA, Leclerc AL, Tamrazian E, Vanderburg CR, Russ C, Davis A, Gilchrist J, Kasarskis EJ, Munsat T, Valdmanis P, Rouleau GA, Hosler BA, Cortelli P, de Jong PJ, Yoshinaga Y, Haines JL, Pericak - Vance MA, Yan J, Ticozzi N, Siddique T, McKenna - Yasek D, Sapp PC, Horvitz HR, Landers JE, Brown RH Jr. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Science*, 2009, 323:1205-1208.
- [28] Dodd KC, Power R, Ealing J, Hamdalla H. FUS-ALS presenting with myoclonic jerks in a 17 - year - old man [J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2019, 20:278-280.
- [29] Chen C, Ding X, Akram N, Xue S, Luo SZ. Fused in sarcoma: properties, self-assembly and correlation with neurodegenerative diseases [J]. *Molecules*, 2019, 24:1622.
- [30] Chiò A, Restagno G, Brunetti M, Ossola I, Calvo A, Mora G, Sabatelli M, Monsurro MR, Battistini S, Mandrioli J, Salvi F, Spataro R, Schymick J, Traynor BJ, La Bella V; ITALSGEN Consortium. Two Italian kindreds with familial amyotrophic lateral sclerosis due to FUS mutation [J]. *Neurobiol Aging*, 2009, 30:1272-1275.
- [31] Swetha RG, Ramaiah S, Anbarasu A. R521C and R521H mutations in FUS result in weak binding with Karyopherin $\beta 2$ leading to amyotrophic lateral sclerosis: a molecular docking and dynamics study [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2017, 35:2169-2185.
- [32] Lai SL, Abramzon Y, Schymick JC, Stephan DA, Duncley T, Dillman A, Cookson M, Calvo A, Battistini S, Giannini F, Caponnetto C, Mancardi GL, Spataro R, Monsurro MR, Tedeschi G, Marinou K, Sabatelli M, Conte A, Mandrioli J, Sola P, Salvi F, Bartolomei I, Lombardo F, Mora G, Restagno G, Chiò A, Traynor BJ; ITALSGEN Consortium. FUS mutations in sporadic amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32:550.
- [33] Doi H, Okamura K, Bauer PO, Furukawa Y, Shimizu H, Kurosawa M, Machida Y, Miyazaki H, Mitsui K, Kuroiwa Y, Nukina N. RNA - binding protein TLS is a major nuclear aggregate - interacting protein in huntingtin exon 1 with expanded polyglutamine - expressing cells [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283:6489-6500.
- [34] Tornin J, Hermida-Prado F, Padda RS, Gonzalez MV, Alvarez-Fernandez C, Rey V, Martinez - Cruzado L, Estupiñan O, Menendez ST, Fernandez - Nevado L, Astudillo A, Rodrigo JP, Lucien F, Kim Y, Leong HS, Garcia-Pedrero JM, Rodriguez R. FUS-CHOP promotes invasion in myxoid liposarcoma through a SRC/FAK/RHO/ROCK-dependent pathway [J]. *Neoplasia*, 2018, 20:44-56.
- [35] Ghanbarpanah E, Kohanpour MA, Hosseini-Beheshti F, Yari L, Keshvari M. Structure and function of FUS gene in prostate cancer [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2018, 119:660-663.
- [36] Xiong D, Wu YB, Jin C, Li JJ, Gu J, Liao YF, Long X, Zhu SQ, Wu HB, Xu JJ, Ding JY. Elevated FUS/TLS expression is negatively associated with E-cadherin expression and prognosis of patients with non - small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16:1791-1800.

(收稿日期:2021-04-25)

(本文编辑:袁云)

欢迎订阅 2021 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生健康委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、流行病学调查研究、基础研究、临床研究、综述、临床医学图像、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法等。

《中国现代神经疾病杂志》为北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017年版(即第8版)核心期刊和国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R。国际大16开型,彩色插图,48页,月刊,每月25日出版。每期定价15元,全年12册共计180元。2021年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路6号天津市环湖医院A座二楼西区,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611, 59065612; 传真:(022)59065631。网址:www.xdjb.org(中文), www.cjenn.org(英文)。