

- [3] Lehti Maki T, Dastidar P, Jokela H, et al. Effect of long term hormone replacement therapy on atherosclerosis progression in post menopausal women relates to functional apolipoprotein E genotype. *Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(9): 4147-4153.
- [4] 刘金凤, 马洪胜, 李峰, 等. ApoE 基因多态性与脂类代谢的相关性. *中国老年学杂志*, 2012, 32(5): 1802-1804.
- [5] 陆晋, 湛进逾, 陈冕, 等. 缺血性进展性脑卒中相关危险因素分析. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(1): 34-36.
- [6] Paternoster L, Martínez González NA, Lewis S, et al. Association Between Apolipoprotein E Genotype and Carotid Intima-Media Thickness May Suggest a Specific Effect on Large Artery Atherothrombotic Stroke. *Stroke*, 2008, 39(1): 48-54.
- [7] Szolnoki Z, Somogyvari F, Kondacs A, et al. Evaluation of the interactions of common genetic mutations in stroke subtypes. *J Neurol*, 2002, 249(10): 1391-1397.
- [8] 刘红娟, 汪青松, 管叶明, 等. 脑梗死患者载脂蛋白 E 基因多态性相关性研究. *东南国防医药*, 2012, 14(3): 195-198.
- [9] Schilling S, Destfano AL, Sachdev PS, et al. APOE genotype and MRI markers of cerebrovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2013, 81(3): 292-300.
- [10] 张桂, 石庆新, 许成新, 等. 血清载脂蛋白 E 与脑梗死的关系研究. *医学研究杂志*, 2013, 42(2): 172-174.
- [11] Tascilar N, Dursun A, Ankarali H, et al. Relationship of apoE polymorphism with lipoprotein (a), apoA, apoB and lipid levels in atherosclerotic infarct. *J Neurolog Sci*, 2009, 277(1-2): 17-21.
- [12] Chiou LL, Ching KL, Ruey TL, et al. Association Of Apolipoprotein E Polymorphism With Ischemic Stroke Subtypes In TAIWAN. *Kaohsiung J Med Sci*, 2007, 23(10): 491-497.
- [13] Giassakisi G, Veletza S, Papanas N, et al. Apolipoprotein E and First-ever Ischaemic Stroke in Greek Hospitalized Patients. *J Int Med Res*, 2007, 35(1): 127-133.
- [14] Kokubo Y, Chowdhury AH, Date C, et al. Age-dependent association of apolipoprotein E genotype with stroke subtypes in a Japanese rural population. *Stroke*, 2000, 31(9): 1299-1306.
- [15] Biffi A, Sonni A, Anderson CD, et al. Variants at APOE influence risk of deep and lobar intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*, 2010, 68(6): 934-943.
- [16] Pezzini A, Padovani A. Cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhages. *J Neurol Sci*, 2008, 29(2): 260-263.
- [17] Sullivan PM, Mace BE, Estrada JC, et al. Human apolipoprotein E4 targeted replacement mice show increased prevalence of intracerebral hemorrhage associated with vascular amyloid deposition. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2008, 17(5): 303-311.
- [18] Tzourio C, Arima H, Harrap S, et al. ApoE genotype, ethnicity, and the risk of cerebral hemorrhage. *Neurology*, 2008, 70(16): 1322-1328.
- [19] Biffi A, Soaii A, Anderson CD, et al. Variants at APOE influence risk of deep and lobar intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*, 2010, 68(6): 934-943.
- [20] Biffi A, Christopher D, Anderson MD, et al. APOE Genotype Predicts Extent of Bleeding and Outcome in Lobar Intracerebral Hemorrhage. *Lancet Neurol*, 2011, 10(8): 702-709.

MicroRNA 与阿尔茨海默病

朱浩 综述 赵中 审校

南京医科大学附属苏州医院神经内科 江苏省苏州市 215000

摘要: 阿尔茨海默病是一种复杂的神经退行性疾病,是老年人中最常见的一种痴呆类型。miRNA 作为一种重要的基因转录后水平负性调节因子,在阿尔茨海默病发病机制中发挥重要的调控作用。利用 miRNA 来研究阿尔茨海默病的发病机制,必将为该病的药物研发和诊治提供新的思路。

关键词: MicroRNA; MicroRNA 家族; 阿尔茨海默病; 种子区; 发病机制

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是现代社

会导致老年人智能损害和记忆障碍最常见的原因,其特点是认知、职业技能、沟通、情绪、行为和记忆的

收稿日期: 2013-06-21; 修回日期: 2013-08-07

作者简介: 朱浩(1987-),男,硕士研究生在读,主要从事认知功能损害及脑血管病的研究。

(senile plaque, SP) 和神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs) 为主要病理生理学特征。SP 主要是由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP) 被淀粉样蛋白前 β 位分解酶 1(beta amyloid cleaving enzyme 1, BACE1) 和早老素依赖分泌酶 γ 水解后产生的 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β) 组成。NFTs 是由成对的螺旋状细丝组成, 主要成分是过度磷酸化的微管相关蛋白(Tau 蛋白)。

miRNA 是由基因组转录而来的长约 21 ~ 23 个核苷酸的保守的非编码 RNA 它可以与目标 mRNA 的 3' 端非编码区(untranslated regions, UTR) 进行互补配对, 从而导致靶基因转录水平降低或直接降解目标 mRNA。在脊椎动物中, 一些 miRNA 5' 端序列具有相似性, 特别是第 2 ~ 8 位核苷酸, 为 miRNA 与目标 mRNA 碱基配对序列, 称为种子区(seed region), 对 miRNA 功能起决定性作用, 并且这一类 miRNA 存在共同的靶序列, 因此这一类具有高度序列相似性及特征性种子区且存在一组共同的靶基因的 miRNA 可归类为一个家族, 即为 miRNA 家族^[1]。现就近年来发现的与 AD 相关的 miRNA 家

族及其在阿尔茨海默病发病机制的相关研究进展综述如下。

1 AD 相关 miRNA 家族的发现

2007 年, Lukiw^[2] 通过一个小型的剖析研究发现了 AD 患者 miRNAs 改变的线索。此后, 包括 Lukiw 在内的几个研究组织通过大型的全基因组研究证实 miRNA 表达的改变不仅出现在脑组织中, 还出现于外周血和脑脊液中。然而目前还是很难确定这些改变是神经退行性疾病或痴呆的病因还是结果, 所以还需要进一步的研究证实。不管怎样, 这个发现提供了一个关于 AD 新的诊断和治疗思路。最近的研究证实, 一些 miRNA 家族似乎仅在 AD 患者的脑中出现改变, 这些 AD 相关的 miRNA 家族包括 miR-29、miR-15、miR-107、miR-181、miR-146、miR-9、miR-101 和 miR-106。它们有可能直接参与如 APP、BACE1 或 MAPT(microtubule-associated protein tau) 等 AD 相关基因的调节, 或通过调节 DNA 损伤、炎症反应、细胞凋亡等影响 AD 的发生和发展(表 1)。

表 1 microRNA 家族基本情况及对 AD 的影响一览表

microRNA 家族	AD 中的活性变化	目标基因	调节通路	对 AD 发展的影响
miR-181	下降	ATM	防止 DNA 损伤	促进 DNA 损伤
miR-146	上升/下降	RANTES IRAK1	炎症反应	调节炎症反应
miR-101	下降	APP	调控 APP 表达	促进 APP 表达; 促进 A β 合成
		COX2	炎症反应	调节炎症反应
		MAGL2	Tau 蛋白转录后修饰	促进 Tau 蛋白过度磷酸化
miR-15	下降	Bcl-2	细胞凋亡	促进细胞凋亡
		ERK1	Tau 蛋白转录后修饰	促进 Tau 蛋白过度磷酸化
			细胞凋亡	促进细胞凋亡
miR-29	下降	BIM, BMF, HRK, Puma	细胞凋亡	促进细胞凋亡
		BACE1	A β 合成	促进 A β 合成
miR-107	下降	BACE1	A β 合成	促进 A β 合成
		Dicer	miRNA 加工	调节 miRNA 生产
		cofilin	肌动蛋白的加工	促进杆状结构生成
		CDK6	细胞周期停止	促进细胞周期重返
miR-106	下降	Rb1, p21	细胞周期调控	调节细胞周期
		APP	调控 APP 表达	促进 APP 表达; 促进 A β 合成
		P73	Tau 蛋白转录后修饰/细胞凋亡	促进 Tau 蛋白过度磷酸化; 促进细胞凋亡
		P62	自体吞噬	调节 A β 清除

2 与 AD 相关的 miRNA 家族

2.1 miR-181 家族

miR-181 家族包括 4 个成员: miR-181a、miR-181b、miR-181c 和 miR-181d。已知的研究表明 miR-181c 在 AD 患者的皮质和脑脊液中含量降低, 但目前尚无证据表明 miR-181a、miR-181b 和 miR-181d 在 AD 中表达^[3]。当向原代培养的初级

神经元中加入长度为 42 个氨基酸的 β 样淀粉蛋白时, miR-181c 的含量会降低, 这一现象表明这种 miRNA 的调节是依赖淀粉样蛋白的^[4]。miR-181c 主要通过调节一个与 DNA 损伤反应相关的关键因子——毛细血管扩张性共济失调基因(ataxia telangiectasia mutated, ATM) 来抵抗 DNA 损伤, 从而在细胞自我防御中发挥重要作用^[5]。和其他神经退行

性疾病一样,AD中也存在有活性氧的聚集及DNA链断裂的增加,miR-181c的活性下降可能是一种为了对抗DNA损伤的细胞自我保护机制。

2.2 miR-146 家族

miR-146 家族包括两个成员:miR-146a 和 miR-146b。最新研究表明,在AD中miR-146a的活性升高,而miR-146b的活性却是降低的,关于这一改变的具体原因目前尚不清楚^[6]。miR-146a和miR-146b都是免疫系统的调节因子,它们通过表达或激活多种炎症因子参与AD的进展。IL-1在AD早期过表达,其通过NF- κ B旁路诱导miR-146a的表达^[7]。尸检报告也提示在AD死者脑中NF- κ B旁路充分上调^[8]。据此可以推测出miR-146a和miR-146b表达差异是炎症反应的结果之一。但是miR-146a的过表达也会进一步加剧炎症反应,因为miR-146a的目标基因,如RANTES和IRAK1可以直接参与炎症反应^[6]。所以,miR-146a的表达差异既是炎症反应的结果之一,也是炎症反应的原因之一。虽然目前的研究已经证明在AD中炎症反应是激活状态,但是对于这种变化究竟是加剧还是延缓该疾病的进展目前尚无定论^[9]。所以,目前为止还无法确定miR-146家族活性改变对于AD的进展是有害还是有利。

2.3 miR-101

APP是miR-101的目标基因之一,其3'UTR包含海马神经元miR-101的效应元件,该基因是形成淀粉样前体蛋白的关键基因,AD患者大脑皮层miR-101的表达水平是降低的,内源性miR-101的抑制增加了APP的表达水平,从而导致淀粉样前体蛋白形成,进而直接参与AD的形成;而慢病毒介导的miR-101的过表达降低海马神经元APP和A β 沉积负荷,从而减轻并延缓其病理改变^[10]。miR-101另一个重要的目标基因是COX-2,其主要参与炎症反应,与NFTs的形成及神经元丢失密切相关^[11]。miR-101活性降低不仅促进APP的激活,还会导致COX-2的活性上调,进而通过参与炎症反应影响AD的进展。miR-101还有一个重要的目标基因为MG12,MG12主要参与tau的转录后修饰,即tau的过度磷酸化,众所周知,过度磷酸化的tau蛋白是NFTs的重要组分,而后者是AD的特征性病理学改变^[12]。所以,miR-101主要通过促进APP和COX-2的表达及Tau蛋白的过度磷酸化来影响AD的病理进程。

2.4 miR-29 家族

miR-29 家族包含3个成员:miR-29a、miR-29b和miR-29c。目前绝大多数的研究显示该基因的表达水平是降低的。最新的一项研究表明miR-29b具有抑制细胞凋亡的作用。miR-29b的靶基因因为包括Bim、Bmf、Hrk和Puma在内的Bcl-2基因家族,它们共同参与线粒体释放细胞色素C的过程。当脑中miR-29b的含量降低时,Bcl-2基因家族表达的促进细胞凋亡的细胞因子含量将会上升,进而导致线粒体释放细胞色素C到细胞质中以激活胱蛋白酶,最终导致细胞死亡^[13]。除了在细胞凋亡中的特殊作用外,miR-29b还具有调节BACE1的作用,后者可以将淀粉样前体蛋白水解为 β 淀粉样蛋白,从而通过直接参与老年斑的形成参与AD的进展。研究表明,在转基因小鼠的细胞内过表达的miR-29b和miR-29c可负性靶向BACE1基因的3'UTR,从而导致 β 样淀粉蛋白的合成减少,miR-29b和29c的缺失会减弱对BACE1表达的抑制作用,从而导致A β 沉积和AD的发生发展^[14,15]。

2.5 miR-15 家族

miR-15 家族包括miR-15a、miR-15b、miR-16、miR-195、miR-424、miR-497、miR-503和miR-646。与miR-29相同,miR-15也参与Bcl-2的调节,其翻译的蛋白质是一种促进细胞凋亡的因子,而这类蛋白的水平在AD中是升高的^[16]。研究发现神经元变性与多个表达的内源性tau蛋白高度磷酸化相一致,和神经元纤维的早期改变也相一致。tau蛋白磷酸化涉及到的酶转录组学分析发现,细胞外信号调节激酶1(ERK1)可能是与体内磷酸化事件发生相关的激酶。进一步研究发现在小鼠神经元中miR-15家族是ERK1表达的有效调节子,在体内与ERK1/2共同表达,且AD大脑中miR-15a特异性表达下调,可见miRNA网络的改变可能通过影响tau蛋白磷酸化导致神经变性的发生^[17]。由于异常的Tau蛋白过度磷酸化与AD密切相关,所以miR-15水平降低将会导致tau蛋白的高度磷酸化从而导致AD的形成。

2.6 miR-107

miR-107属于miR-107/103家族,miR-107/103家族和miR-15家族具有相同的基因序列,他们可以调节相似的目标基因,一起共同组成了进化保守的miR-107超家族^[18]。所以与miR-15一样,

miR-107 在 AD 和 MCI 患者大脑中其含量往往是降低的,从而导致 BACE1 mRNA 水平升高^[19]。此外 miR-107 还会诱导细胞周期停滞的出现,后者是 AD 的早期病理表现,其出现早于 β 样淀粉蛋白斑块和神经元纤维缠结形成^[20],miR-107 在 AD 前状态出现含量减低这一特性可能使其成为早期诊断 AD 的潜在标记物。

2.7 miR-106

miR-106 属于 miR-17 家族,这一家族还包括 miR-17、miR-18、miR-20 及 miR-93。miR-106 亚家族包括 miR-106a 和 miR-106b^[21]。人血清中 miR-106a 可以结合到 APP 3' UTR 上,负性调节 APP 基因表达,同时,过表达的 miR-106a 显著降低了 APP 的表达水平。和 miR-106a 一样,miR-106b 也参与对 APP 的直接调节,miR-106b 的降低会导致 APP 的升高,从而导致 AD 的出现^[22]。miR-106b 通过调节视网膜母细胞瘤蛋白 1 (retinoblastoma protein 1) 和 p21 来参与细胞周期的调控^[21 22]。细胞再生是 AD 的一个病理特征,miR-106b 的下调可能是机体为了避免细胞再生的一个代偿机制。miR-106b 可以通过促进慢性淋巴细胞性白血病中泛素连接酶的降解来诱导 p73 细胞凋亡机制。p73 等位基因的丢失会导致 p73 的表达上调,从而导致小鼠脑中 tau 蛋白磷酸化过程,进而导致 AD 小鼠模型神经退行性改变^[24]。p73 的上调会导致人体细胞 tau 蛋白的磷酸化,所以 p73 的精确调节对于细胞稳定至关重要,这一路径的调节异常会导致 tau 蛋白过度磷酸化形成。除此之外,miR-106a 和 miR-106b 都可以调节自噬,而这个过程和 AD 中 A β 的沉积直接相关^[25]。

3 展望和小结

miRNA 可以通过调节多个通路参与 AD 的发生和发展,与 AD 的发病机制密切相关,所以 miRNA 对于我们研究 AD 具有重要意义。通过对 miRNA 的深入研究,结合 RNA 测序技术,可以帮助我们更好的了解 miRNA 在 AD 中的作用及其作用机制,从而为早期诊断此类疾病提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell*, 2005, 120(1): 15-20.
- [2] Lukiw WJ. Micro-RNA speciation in fetal, adult and Alzheimer's disease hippocampus. *Neuroreport*, 2007, 18(3): 297-300.
- [3] Geekiyana H, Chan C. MicroRNA-137/181c regulates serine palmitoyltransferase and in turn amyloid β , novel targets in sporadic Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2011, 31(41): 1420-1430.
- [4] Schonrock N, Ke YD, Humphreys D, et al. Neuronal microRNA deregulation in response to Alzheimer's disease amyloid-beta. *PLoS One*, 2010, 5(6): e11070.
- [5] Wang Y, Yu Y, Tsuyada A, et al. Transforming growth factor- β regulates the sphere-initiating stem cell-like feature in breast cancer through miRNA-181 and ATM. *Oncogene*, 2011, 30(12): 1470-1480.
- [6] Cui JG, Li YY, Zhao Y, et al. Differential regulation of interleukin-1 receptor-associated kinase-1 (IRAK-1) and IRAK-2 by microRNA-146a and NF-kappaB in stressed human astroglial cells and in Alzheimer disease. *J Biol Chem*, 2010, 285(50): 38951-38960.
- [7] Lukiw WJ. NF-kB-regulated micro RNAs (miRNAs) in primary human brain cells. *Exp Neurol*, 2012, 235(2): 484-490.
- [8] Granic I, Dolga AM, Nijholt IM, et al. Inflammation and NF-kappaB in Alzheimer's disease and diabetes. *J Alzheimers Dis*, 2009, 16(4): 809-821.
- [9] Lee YJ, Han SB, Nam SY, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(10): 1539-1556.
- [10] Vilardo E, Barbato C, Ciotti M, et al. MicroRNA-101 regulates amyloid precursor protein expression in hippocampal neurons. *J Biol Chem*, 2010, 285(24): 18344-18351.
- [11] Yokota O, Terada S, Ishizu H, et al. Cyclooxygenase-2 in the hippocampus is up-regulated in Alzheimer's disease but not in variant Alzheimer's disease with cotton wool plaques in humans. *Neurosci Lett*, 2003, 343(3): 175-179.
- [12] Sachdeva M, Wu H, Ru P, et al. MicroRNA-101-mediated Akt activation and estrogen-independent growth. *Oncogene*, 2011, 30(7): 822-831.
- [13] Kole AJ, Swahari V, Hammond SM, et al. miR-29b is activated during neuronal maturation and targets BH3-only genes to restrict apoptosis. *Genes Dev*, 2011, 25(2): 125-130.
- [14] Hébert SS, Horr  K, Nicolai L, et al. Loss of microRNA cluster miR-29a/b-1 in sporadic Alzheimer's disease correlates with increased BACE1/beta-secretase expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(17): 6415-6420.
- [15] Zong Y, Wang H, Dong W, et al. miR-29c regulates BACE1 protein expression. *Brain Res*, 2011, 1395: 108-115.

- [16] Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(39): 13944-13949.
- [17] Hébert SS, Papadopoulou AS, Smith P, et al. Genetic ablation of Dicer in adult forebrain neurons results in abnormal tau hyperphosphorylation and neurodegeneration. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(20): 3959-3969.
- [18] Finnerty JR, Wang WX, Hébert SS, et al. The miR-15/107 group of microRNA genes: evolutionary biology, cellular functions, and roles in human diseases. *J Mol Biol*, 2010, 402(3): 491-509.
- [19] Nelson PT, Wang WX. MiR-107 is reduced in Alzheimer's disease brain neocortex: validation study. *J Alzheimers Dis*, 2010, 21(1): 75-79.
- [20] Bonda DJ, Lee HP, Kudo W, et al. Pathological implications of cell cycle re-entry in Alzheimer disease. *Expert Rev Mol Med*, 2010, 12: e19.
- [21] Hébert SS, Horré K, Nicolai L, et al. MicroRNA regulation of Alzheimer's Amyloid precursor protein expression. *Neurobiol Dis*, 2009, 33(3): 422-428.
- [22] Wang PY, Li YJ, Zhang S, et al. Regulating A549 cells growth by ASO inhibiting miRNA expression. *Mol Cell Biochem*, 2010, 339(1-2): 163-171.
- [22] Kim YK, Yu J, Han TS, et al. Functional links between clustered microRNAs: suppression of cell-cycle inhibitors by microRNA clusters in gastric cancer. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(5): 1672-1681.
- [23] Patel N, Hoang D, Miller N, et al. MicroRNAs can regulate human APP levels. *Mol Neurodegener*, 2008, 3: 10.
- [24] Sampath D, Calin GA, Puthuvali VK, et al. Specific activation of microRNA106b enables the p73 apoptotic response in chronic lymphocytic leukemia by targeting the ubiquitin ligase Itch for degradation. *Blood*, 2009, 113(16): 3744-3753.
- [25] Meenhuis A, van Veelen PA, de Looper H, et al. MiR-17/20/93/106 promote hematopoietic cell expansion by targeting sequestosome 1-regulated pathways in mice. *Blood*, 2011, 118(4): 916-925.

脑老化与 β 淀粉样蛋白沉积

李兴强 综述 曹云鹏 审校

中国医科大学附属第一医院神经内科 辽宁省沈阳市 110001

摘要: 在脑老化的进程中, β 淀粉样蛋白($A\beta$) 的沉积引起认知功能的下降,其机制尚不清楚。文章从 β 淀粉样蛋白沉积对脑萎缩程度、脑细胞相互作用、氧化应激反应、分泌酶活性的影响等方面对脑老化的进程、认知功能下降与淀粉样蛋白的关系进行了综述。

关键词: 脑老化; 阿尔茨海默病; β 淀粉样蛋白沉积; 认知功能下降; 小胶质细胞; 分泌酶活性

脑老化作为常态脑老化(normal brain aging, NBA) 与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD) 的共同病理基础^[1], 包括脑宏观和微观的形态与功能上的改变, 基因的突变以及基因转录后蛋白质的结构和功能的变化等, 主要是神经与认知系统功能明显下降, 在临床表现中, 注意力和记忆力受到的影响最为明显^[2], 执行功能、决断力等也逐渐出现改变^[3], 而高级语言技巧则相对保留, 是一种随着年龄增长而出现的普遍现象。作为脑老化的生物学

标志物, β 淀粉样蛋白(beta amyloid, $A\beta$) 不仅是 AD 的典型病理特点, 在很多正常及轻度认知功能损伤(mild cognitive impairment, MCI) 的人群中也有发现, 并随着老化逐渐在脑中沉积^[4]。在老化的进程中, $A\beta$ 沉积($A\beta$ deposition) 与海马体积萎缩程度明显相关, 明显地影响了情景记忆^[5]; 堆积于突触则影响神经突触的信息传递; 与氧化应激相互作用等加速脑老化, 使认知功能明显下降。当前的研究致力于 $A\beta$ 沉积在痴呆与正常老化中扮演一个怎样的角色以及

收稿日期: 2013-05-29; 修回日期: 2013-09-20

作者简介: 李兴强(1989-), 男, 在读硕士, 主要从事老年中枢神经系统退行性疾病的研究。E-mail: lixingqiangsy@yeah.net。

通讯作者: 曹云鹏(1963-), 教授, 主要从事老年痴呆等中枢神经系统退行性疾病的研究。E-mail: ypengcao@yahoo.com。