

- ling and inhibits TLR4 gene expression via histone acetylation [J]. BMC Neurosci, 2016, 17(1): 22.
- [29] Gottlicher M. Valproic acid; an old drug newly discovered as inhibitor of histone deacetylases[J]. Ann Hematol, 2004, 83(Suppl 1): S91-S92.
- [30] Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, et al. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen [J]. J Biol Chem, 2001, 276(39): 36734-36741.
- [31] Hsieh J, Nakashima K, Kuwabara T, et al. Histone deacetylase inhibition-mediated neuronal differentiation of multipotent adult neural progenitor cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(47): 16659-16664.
- [32] Foti SB, Chou A, Moll AD, et al. HDAC inhibitors dysregulate neural stem cell activity in the postnatal mouse brain [J]. Int J Dev Neurosci, 2013, 31(6): 434-447.
- [33] Jessberger S, Nakashima K, Clemenson GJ, et al. Epigenetic modulation of seizure-induced neurogenesis and cognitive decline[J]. J Neurosci, 2007, 27(22): 5967-5975.
- [34] Tremolizzo L, Difrancesco JC, Rodriguez-Menendez V, et al. Valproate induces epigenetic modifications in lymphomonocytes from epileptic patients[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2012, 39(1): 47-51.
- [35] Fukuchi M, Nii T, Ishimaru N, et al. Valproic acid induces up- or down-regulation of gene expression responsible for the neuronal excitation and inhibition in rat cortical neurons through its epigenetic actions[J]. Neurosci Res, 2009, 65(1): 35-43.
- [36] Bollino D, Balan I, Aurelian L. Valproic acid induces neuronal cell death through a novel calpain-dependent necroptosis pathway[J]. J Neurochem, 2015, 133(2): 174-186.
- [37] Dong E, Chen Y, Gavin DP, et al. Valproate induces DNA demethylation in nuclear extracts from adult mouse brain[J]. Epigenetics, 2010, 5(8): 730-735.
- [38] Rakitin A, Koks S, Reimann E, et al. Changes in the Peripheral Blood Gene Expression Profile Induced by 3 Months of Valproate Treatment in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy[J]. Front Neurol, 2015, 6: 188.
- [39] Semmler A, Frisch C, Bleul C, et al. Intrauterine valproate exposure is associated with alterations in hippocampal cell numbers and folate metabolism in a rat model of valproate teratogenicity[J]. Seizure, 2017, 46: 7-12.

## 血管性痴呆的诊断和治疗进展

罗燕 综述 付剑亮 审校

上海交通大学附属第六人民医院神经内科,上海市 200233

**摘要:**血管性痴呆(VaD)是由血管性危险因素或脑血管病(如脑梗死、脑出血和皮质下白质的缺血性改变)等引起的有认知障碍表现的临床综合征。VaD病因学多样化,影像学表现各不相同,并且和经典的阿尔茨海默病(AD)有部分共同的危险因素和病理改变,给VaD患者的临床诊断和治疗带来了一定的困难。本文就近几年VaD的诊断和治疗进展进行综述。

**关键词:**血管性痴呆;诊断;治疗

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.05.023

血管性痴呆(vascular dementia, VaD)是指由不同的病因学导致脑血管病变,继发脑低灌注改变,影响大脑供氧和供能所导致的认知功能障碍综合征,约占老年期痴呆患者的16%<sup>[1]</sup>。根据所累及的病变血管的不同以及相应病理改变的差异,VaD

又可分为不同的临床亚型,是一组在病因学上具有异质性的疾病综合征,随着对VaD认识的加深,很多观点需要进行更新。

### 1 VaD 诊断标准及相关概念

目前诊断VaD使用较广的4种国际公认的诊

基金项目:国家自然科学基金(81672243)

收稿日期:2017-03-30;修回日期:2017-10-11

作者简介:罗燕(1992-),女,硕士研究生,主要从事老年性痴呆和脑血管病的研究。

通信作者:付剑亮(1970-),男,博士,主任医师,硕士研究生导师,主要从事老年性痴呆和脑血管病的研究。E-mail:fujianliang@163.com。

断标准是:美国精神病学学会精神障碍诊断和统计手册-4 (DSM-IV)、疾病国际分类第十版 (ICD-10)、加州阿尔茨海默病诊断及治疗中心 (Alzheimer disease diagnosis and treatment center, ADDTC) 标准以及美国国立神经系统疾病与卒中研究所和瑞士神经科学研究国际协会 (National Institute of Neurological Disease and Stroke- Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences, NINDS-AIREN) 制定的 NINDS-AIREN 标准。它们的共同特点是都包括了 3 个诊断步骤:先确定有无痴呆,再确定脑血管病是否存在,最后确定痴呆是否与脑血管病相关。但是这些诊断标准都有自己的局限性,不能互相替代<sup>[1,2]</sup>。

基于现有各诊断标准都有一定的局限性,而且排斥了对血管疾病所引起的认知损害的早期识别。所以 DSM-V 引入了血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 的概念<sup>[1]</sup>。VCI 的诊断需要综合评估以下几方面:认知症状主诉、血管性危险因素评估、体格和神经心理测评和脑影像学检查等。VCI 可以涵盖所有与血管危险因素 (如高血压病、糖尿病和高脂血症等) 和脑血管病变 (如白质疏松和慢性脑缺血) 有关的各种程度的认知障碍,涵盖了血管源性认知损害从轻到重的整个发病过程<sup>[3]</sup>。根据认知障碍的严重程度,将 VCI 分为血管性轻度认知障碍 (vascular-based mild cognitive impairment, VaMCI)、非痴呆型血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment no dementia, VCIND) 和 VaD。VCIND 是最常见的 VCI 亚型,是具有血管病变依据但没达到痴呆诊断标准的血管性认知障碍。VCIND 根据病变部位可分为皮质型 (大血管性、栓塞性和低灌注性)、关键部位型 (大血管性、栓塞性、小血管型和低灌注性) 和皮质下型 (小血管性、低灌注性和不完全梗死性) 三种类型。2014 年,国际血管性行为与认知障碍学会 (International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders, Vas-Cog) 将血管性认知障碍 (vascular cognitive disorders, VCD) 诊断标准进行了更新<sup>[2]</sup>:①确定存在认知障碍,有两个必备条件:认知障碍主诉和认知缺陷的客观或测试的证据;②确定血管疾病是引起认知缺陷的突出但非绝对唯一的病因。与以前的诊断标准比较,VCD 是一个从正常状态到痴呆的连续过程。诊断分两层:很可能的 (probable) 和可能的 (possible),与诊断神经退行性变所采用的方式一致。

## 2 VaD 辅助检查策略及进展

痴呆的诊断和鉴别不仅依赖于病史、体格检查,辅助检查如影像学技术、分子生物学诊断和遗传学基因组学诊断等也扮演重要的角色。

### 2.1 影像学诊断

神经影像学检查显示异常对提高诊断的准确性有重要的价值。缺乏神经影像学数据可能会因为忽略静息性脑梗死和脑白质病变 (white matter lesions, WML) 而导致诊断不准确<sup>[2]</sup>。

#### 2.1.1 传统影像学技术

CT 和 MRI 结构影像能发现 VaD 患者脑部的以下改变:腔隙性梗死、脑白质高信号、脑微出血、静息性梗死和脑萎缩等。其中,脑沟、脑裂增宽、关键区域的梗死以及大面积 WML (通常定义为大于 25%) 或者以上病变的混合,是 VaD 常见的神经影像表现。NINDS-NIREN 标准要求“多个大血管性脑卒中”或“1 个关键部位的梗死”或“多发性基底节和白质腔隙”或“广泛的脑室周围白质损害”。皮质下的 WML 和腔隙性脑梗死,对于诊断皮质下缺血性痴呆 (subcortical ischemic vascular dementia, SIVD) 尤为重要<sup>[4]</sup>。有研究<sup>[5]</sup>指出,AD 和 VaD 患者在 MRI 扫描结果中通常都会显示脑白质高信号,但是 VaD 更多表现为皮质下广泛的白质高信号;而 AD 的白质高信号多集中在脑室周围,范围局限。

#### 2.1.2 弥散张量成像

弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 是一种非侵袭性的 MRI 技术,利用水分子弥散的各向异性来追踪神经纤维的走行以评价组织结构的完整性,能够识别传统 CT 和 MRI 难以发现的脑微观结构改变。DTI 技术可以依据弥散张量的变化将 SIVD 与其他类型痴呆鉴别开来<sup>[6]</sup>。有研究<sup>[7]</sup>证实 DTI 能够在传统 MRI 发现可见的 WML 前,即检测到微观结构的异常。另有研究<sup>[8]</sup>表明,SIVD 病人显示出幕上白质的异常连接,这些异常区域包括投射区、联合区以及连合纤维等。白质损害的严重程度与 SIVD 患者的认知功能有相关性。

#### 2.1.3 磁敏感加权成像

脑微出血是小血管病常见影像表现之一,在痴呆的发病机制中占有重要地位。传统的 CT 和 MRI 不能识别微出血,而磁敏感加权成像 (susceptibility weighted imaging, SWI) 能显示极少量出血产生的磁敏感效应,可以清晰显示病灶的数目和部位,对脑

内微出血的检出尤其敏感。18% ~ 32% 的 AD 病人可以发现微出血且多见于脑叶<sup>[9]</sup>。VaD 也可以发现在皮质和皮质下的微出血,与高血压和脑血管淀粉样病变有关。但是要将 VaD 归因于微出血,应排除其它病因,除非存在大量的微出血病灶<sup>[2]</sup>。SVID 患者双侧海马体、尾状核、硬膜、右侧苍白球和左侧黑质等部位表现出显著增加的相移值,尤其是左侧海马和右侧尾状核的相移值与神经心理检查评分有密切关联。说明脑铁沉积在 SVID 的病理生理机制中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。

#### 2.1.4 液体衰减反转恢复序列

液体衰减反转恢复 (fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 序列比 T<sub>2</sub> WI 显示病灶有更高的敏感性,能较敏感地检测 WML 和腔隙性梗死,能显示 WML 的严重程度分级<sup>[4]</sup>。需要注意的是, WML 可以见于正常老年人和 AD 等变性病,只有广泛的、融合的 WML,而且和认知损害有时间关联,才可以认为 VaD 是由 WML 造成的<sup>[2]</sup>。

#### 2.1.5 正电子发射断层成像

VaD 患者额颞叶以及左侧顶枕叶的血流会明显降低,丘脑基底节区 (尤其是黑质纹状体)、尾状核和扣带回等部位也会受累。MRI 和正电子发射断层成像 (positron emission tomography, PET) 技术结合应用对混合型痴呆的诊断以及 AD 和 VaD 的鉴别都有重要作用, MRI 可以清楚显示脑白质损伤,而 PET 可以提示缺血所致糖代谢障碍情况和淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ ) 的沉积<sup>[4]</sup>。A $\beta$  成像是 AD 的生物标记物,最近被用来支持单纯皮质下和卒中后痴呆的诊断<sup>[2]</sup>。

### 2.2 分子生物学诊断

VaD 作为一种在病因发生学上的异质性疾病,缺乏用于临床诊断的特异性生物标志物。目前, Tau 蛋白联合 A $\beta$  (如 A $\beta$ <sub>42</sub>/P-tau 和 A $\beta$ <sub>42</sub>/A $\beta$ <sub>40</sub> 等) 指标可用于区分 AD 和 VaD。脑脊液中总 Tau 和 P-Tau 升高, A $\beta$ <sub>42</sub> 降低可以见于 AD、CJD 和 DLB 等变性病导致的痴呆患者。Tau 蛋白水平中度增高、A $\beta$ <sub>40</sub> 降低可以见于 VaD 患者。当 Tau 蛋白和 A $\beta$  的指标未呈现出典型 AD 改变,可考虑诊断为 VaD<sup>[11]</sup>。有研究<sup>[12]</sup>发现血清微小核糖核酸 (miRNA) 生物标志物在 AD 和 VaD 患者中有特异性差异表达谱。受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 显示, miR-10b\*、miR-29a-3p 以及 miR-130b-3p 的下调是 VaD 和 AD 等的标

志物之一,但 miR-130b-3p 在 AD 患者更低,可以将 VaD 区分开来。

### 2.3 遗传学基因诊断

对于 VaD 的基因诊断的研究主要聚焦在罕见的家族性综合征上,如伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病 (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL),即位于 19 号染色体上的 Notch3 基因突变所致的遗传性脑小血管疾病。这些遗传性综合征在一定程度上可能为脑缺血的发生及进展提供潜在的病生机制,但是晚发型 VaD 与基因的关系尚不明确。一项 meta 分析<sup>[13]</sup>纳入了与 VaD 有强关联的 6 个多态性基因 (APOE、ACT、ACE、MTHFR、PON1 和 PSEN-1),但是只有 APOE e4 和 MTHFR rs1801133 与 VaD 的关联具有显著性。

### 3 VaD 的治疗及其进展

VaD 的治疗主要包括针对原发性的脑血管疾病和促进脑功能恢复两方面的治疗。其治疗原则为防治卒中,改善认知功能,控制精神和行为症状以及伴随症状的治疗和康复治疗。

#### 3.1 AchE 抑制剂

关于 AchE 抑制剂治疗 VaD 的临床研究,多集中在多奈哌齐、加兰他敏和卡巴拉丁三种药物。一项 Meta 分析<sup>[14]</sup>纳入 12 个共 7027 例患者的随机对照研究,显示多奈哌齐两个剂量和加兰他敏都可以显著提高患者 Alzheimer 病评定量表中认知项目 (ADAS-cog) 的分数,但对简明精神状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 的减分并不明显。卡巴拉丁对 VaD 治疗证据不足, Cochrane 的一项系统分析<sup>[15]</sup>纳入了 3 个符合标准的随机对照试验,但因每项研究纳入的患者认知功能损害程度不同,服用的利斯的明的剂量不同,最终结果不能汇总统计。

#### 3.2 兴奋性氨基酸受体拮抗剂

美金刚为新型低到中度亲和力、电压依赖和非竞争性 NMDA 受体拮抗剂,其特殊的药代学特点使其即能降低谷氨酸的毒性又具有神经保护作用,保护神经元免遭脑缺血引起的兴奋毒性损害。FDA 已批准美金刚用于治疗中重度 AD,有数据显示美金刚亦能延缓轻中度 VaD 患者的认知功能衰退<sup>[16]</sup>。美金刚依从性较好,相对而言胆碱酯酶抑制剂则会发生更多的停药退出和不良反应事件。

### 3.3 丁苯酞

丁苯酞已经广泛用于治疗轻、中度急性缺血性脑卒中,对卒中后认知功能障碍的防治有积极作用<sup>[17]</sup>。贾建平等<sup>[18]</sup>在中国 15 家医疗中心进行的为期 6 个月的多中心、随机、双盲和安慰剂对照试验纳入了 281 名非痴呆型血管性认知障碍(vascular cognitive impairment with no dementia, VCIND)患者,试验表明丁苯酞治疗组相对安慰剂组而言,ADAS-cog 和临床医生访谈时对病情变化的印象补充量表(CIBIC-plus)评分均有很大改善。表明丁苯酞能改善 VCIND 患者的认知功能和整体功能,并具有良好的安全性和耐受性。

### 3.4 磷酸二酯酶抑制剂

西洛他唑是一种选择性磷酸二酯酶-3 抑制剂,可抑制血小板聚集,具有抗栓作用。近来发现西洛他唑对卒中后认知功能的保护亦有一定作用。Kumar<sup>[19]</sup>等发现,单独使用西洛他唑或与多奈哌齐联用均能明显延缓链脲佐菌素(streptozocin, STZ)诱导的糖尿病 VaD 大鼠的学习和记忆功能的衰退,改善内皮功能障碍,削弱氧化应激程度和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性。不仅动物实验,Ihara 等<sup>[20]</sup>的一项回顾性研究亦发现多奈哌齐联合西洛他唑方案对于轻度 VaD 患者 MMSE 评分的改善优于单用多奈哌齐,并且多变量分析显示西洛他唑是降低 MMSE 分数的唯一显著因素。而在另一亚组即中重度 VaD 患者中,服用西洛他唑后患者的 MMSE 评分则无明显改善。西洛他唑对 VaD 的疗效有待于进一步研究。

## 4 结语

由于 VaD 病理基础的性质、部位和严重性的异质性,目前广泛应用的诊断标准并非 VaD 确诊的“金标准”,它们之间缺乏内在的一致性,不能相互替代;VCI 可以涵盖所有与血管危险因素和脑血管病变有关的各种程度的认知障碍。神经影像学、分子生物学以及遗传基因组学的迅速发展为 VaD 的辅助诊断提供了重要支持。VaD 的治疗目前依然以 AchE 抑制剂为一线药物,且强调早期、及时和长期用药。

### 参 考 文 献

- [1] Biessels GJ. Diagnosis and treatment of vascular damage in dementia[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(5): 869-877.
- [2] Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2014, 28(3): 206-218.
- [3] Gorelick PB, Counts SE, Nyenhuis D. Vascular cognitive impairment and dementia[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(5): 860-868.
- [4] Heiss WD, Rosenberg GA, Thiel A, et al. Neuroimaging in vascular cognitive impairment: a state-of-the-art review[J]. *BMC Med*, 2016, 14(1): 174.
- [5] Smith CD, Johnson ES, Van Eldik LJ, et al. Peripheral (deep) but not periventricular MRI white matter hyperintensities are increased in clinical vascular dementia compared to Alzheimer's disease[J]. *Brain Behav*, 2016, 6(3): e00438.
- [6] Fu JL, Zhang T, Chang C, et al. The value of diffusion tensor imaging in the differential diagnosis of subcortical ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease in patients with only mild white matter alterations on T2-weighted images[J]. *Acta Radiol*, 2012, 53(3): 312-317.
- [7] Ostojic J, Kozic D, Pavlovic A, et al. Hippocampal diffusion tensor imaging microstructural changes in vascular dementia[J]. *Acta Neurol Belg*, 2015, 115(4): 557-562.
- [8] Lin L, Xue Y, Duan Q, et al. Microstructural White Matter Abnormalities and Cognitive Dysfunction in Subcortical Ischemic Vascular Disease: an Atlas-Based Diffusion Tensor Analysis Study[J]. *Mol Neurosci*, 2015, 56(2): 363-370.
- [9] Shams S, Martola J, Cavallin L, et al. SWI or T2\*: Which MRI Sequence to Use in the Detection of Cerebral Microbleeds? The Karolinska Imaging Dementia Study[J]. *Am J Neuroradiol*, 2015, 36(3): 1089-1095.
- [10] Liu C, Li C, Yang J, et al. Characterizing brain iron deposition in subcortical ischemic vascular dementia using susceptibility-weighted imaging: An in vivo MR study[J]. *Behav Brain Res*, 2015, 288: 33-38.
- [11] Llorens F, Schmitz M, Ferrer I, et al. CSF biomarkers in neurodegenerative and vascular dementias[J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 138-140: 36-53.
- [12] Ragusa M, Bosco P, Tamburello L, et al. miRNAs Plasma Profiles in Vascular Dementia: Biomolecular Data and Biomedical implications[J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10: 51.
- [13] Dwyer R, Skrobot OA, Dwyer J, et al. Using Alzgene-like approaches to investigate susceptibility genes for vascular cognitive impairment[J]. *Alzheimers Dis*, 2013, 34(1): 145-154.
- [14] Chen YD, Zhang J, Wang Y. Efficacy of Cholinesterase Inhibitors in Vascular Dementia: An Updated Meta-Analysis[J]. *Eur Neurol*, 2016, 75(3-4): 132-141.
- [15] Birks J, McGuinness B, Craig D. Rivastigmine for vascular

- cognitive impairment [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 5: CD004744.
- [16] Ritter A, Pillai JA. Treatment of Vascular Cognitive Impairment. Curr Treat Options Neurol, 2015, 17(8):367.
- [17] Yan H, Yan Z, Niu X, et al. DL-3-n-butylphthalide can improve the cognitive function of patients with acute ischemic stroke: a prospective intervention study [J]. Neurol Res, 2017, 39(4): 337-343.
- [18] Jia J, Wei C, Liang J, et al. The effects of DL-3-n-butylphthalide in patients with vascular cognitive impairment without dementia caused by subcortical ischemic small vessel disease: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Alzheimers Dement, 2016, 12(2): 89-99.
- [19] Kumar A, Kumar A, Jaggi AS, et al. Efficacy of Cilostazol a selective phosphodiesterase-3 inhibitor in rat model of Streptozotocin diabetes induced vascular dementia [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2015, 135: 20-30.
- [20] Ihara M, Nishino M, Taguchi A, et al. Cilostazol Add-On Therapy in Patients with Mild Dementia Receiving Donepezil: A Retrospective Study [J]. PLoS ONE, 2014, 9(2): e89516.

## 酪蛋白线粒体基质缩氨酸酶蛋白水解亚基 与神经变性疾病关系的研究进展

娄安辉<sup>1</sup> 综述 叶钦勇<sup>2</sup> 审校

1. 福建医科大学协和临床医学院/福建医科大学附属协和医院/福建医科大学脑血管病研究室/福建医科大学分子神经病学重点实验室,福建省福州市 350001
2. 福建医科大学附属协和医院神经内科/福建医科大学脑血管病研究室/福建医科大学分子神经病学重点实验室,福建省福州市 350001

**摘要:**酪蛋白线粒体基质缩氨酸酶蛋白水解亚基 (ClpP) 作为一种蛋白水解酶亚基,在人类细胞中,与 ClpX 结合成复合物 ClpXP,并在线粒体异常情况下,与其它线粒体蛋白酶和线粒体分子伴侣代偿修复线粒体功能。而线粒体功能障碍是包括帕金森病、阿尔茨海默病和遗传性痉挛性截瘫在内的多种神经变性疾病的特点。ClpP 基因突变和蛋白水平的变化在这些疾病中有重要作用。

**关键词:**酪蛋白线粒体基质缩氨酸酶蛋白水解亚基;帕金森病;阿尔茨海默病;遗传性痉挛性截瘫;Friedreich 共济失调

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.05.024

在线粒体功能发生障碍,尤其是在线粒体蛋白质稳态失衡的情况下,线粒体蛋白酶对保护蛋白质和对受损伤的蛋白质的清除至关重要<sup>[1]</sup>。线粒体生物学最新进展显示,调控线粒体功能的蛋白酶具有多样性和复杂性,除了有非特异性降解功能,其还对蛋白水解反应进行高度调节,这在线粒体的功能、完整性以及稳态中起重要作用<sup>[2,3]</sup>。目前,根据其所在位置对线粒体蛋白酶进行分类,主要位于线粒体基质、外膜、内膜和膜间隙。而在线粒体

基质中,起主要作用的蛋白酶是酪蛋白线粒体基质缩氨酸酶蛋白水解亚基 (caseinolytic mitochondrial matrix peptidase proteolytic subunit, ClpP) 和线粒体离子肽酶 1 (lon peptidase 1-mitochondrial, LON, LONP1)。ClpP 一般活性较低,需与 ATP 酶亚基 (ClpA/ClpX 等) 结合成 Clp 复合物才能有效地发挥功能。线粒体蛋白酶受损或功能失调和神经变性疾病、代谢综合征以及癌症等疾病有关<sup>[4-6]</sup>。本文主要从 Clp 复合物、ClpP 的结构和功能以及 ClpP

**基金项目:**国家自然科学基金(81671265)

**收稿日期:**2017-05-22;**修回日期:**2017-09-20

**作者简介:**娄安辉(1989-),女,硕士,主要从事帕金森病的基础和临床研究。E-mail:anhuiuo@163.com。

**通信作者:**叶钦勇(1970-),男,主任医师,教授,博士,主要从事帕金森病的基础和临床研究。Email:unionqyye@163.com。