

- [22] Matsumoto A, Satoh M, Kikuya M, et al. Day-to-day variability in home blood pressure is associated with cognitive decline: the Ohasama study [J]. *Hypertension*, 2014, 63(6): 1333-1338.
- [23] Yamamoto Y, Nagakane Y, Tomii Y, et al. High Morning and Bedtime Home Blood Pressures Strongly Predict for Post-Stroke Cognitive Impairment [J]. *J Stroke Cerebrov Dis*, 2016, 25(8): 1856-1863.
- [24] Wang Q, Zhao K, Cai Y, et al. Prediabetes is associated with post-stroke cognitive impairment in ischaemic stroke patients [J]. *Brain Res*, 2018, 1689: 137-143.
- [25] Lim JS, Kim C, Oh MS, et al. Effects of glycemic variability and hyperglycemia in acute ischemic stroke on post-stroke cognitive impairments [J]. *J Diabetes Complic*, 2018, 32(7): 682-687.
- [26] 周邑东, 袁怀武, 计仁杰, 等. 缺血性卒中后应激性高血糖与早期血管性认知功能障碍的相关性 [J]. *中国医学科学院学报*, 2017, 39(6): 749-755.

## 丁苯酞对神经系统疾病的保护作用研究进展

陈雅静 综述 吴云成 审校

上海交通大学附属第一人民医院神经内科, 上海市 200080

**摘要:** 丁苯酞 (NBP) 是临床上用于治疗急性缺血性卒中患者的药物, 具有多靶点的神经保护作用, 如线粒体保护、抗氧化应激、抗凋亡、抗炎、调控自噬、抗血小板聚集、改善循环等。本文重点论述丁苯酞的作用机制及其在缺血性卒中、神经退行性疾病、脑创伤及神经免疫疾病等领域的研究发现。

**关键词:** 神经保护; 丁苯酞; 缺血性卒中; 神经退行性疾病; 创伤性脑损伤

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.03.024

丁苯酞 (dl-3-n-butylphthalide, NBP) 即消旋-3-正丁基苯酞, 与芹菜籽中提取的左旋芹菜甲素结构相同, 为其人工合成的消旋体。自 2004 年起丁苯酞被广泛应用于治疗缺血性卒中及其后遗症。越来越多的证据显示, 丁苯酞对神经退行性疾病、脑创伤、神经免疫疾病等也能发挥保护作用<sup>[1-4]</sup>。近年来, NBP 的作用机制及临床应用研究取得明显进展。

### 1 NBP 的作用机制

#### 1.1 保护线粒体

线粒体是细胞内氧化应激的源头和细胞凋亡的场所, 因此保护线粒体是神经保护的关键策略。有研究发现, NBP 能显著提高  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP 酶活性, 保证正常的线粒体膜电位, 从而维持线粒体的结构和功能<sup>[5]</sup>。此外, NBP 还能提高线粒体复合体 I、线粒体复合体 V 及 ATP 合酶的活性, 保证对细胞的能量供应<sup>[6]</sup>。

#### 1.2 抗氧化应激

氧化应激损伤是脑卒中、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) 等多种神经系统疾病的共同病理过程。NBP 能减轻缺氧、线粒体毒性物质等刺激所致的氧化应激损伤<sup>[7,8]</sup>。脑缺血时会产生丙二醛等活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产物, 给予 NBP 能减少自由基积聚, 增加 SOD、GSH 等抗氧化酶含量, 提高机体对自由基的清除能力<sup>[9]</sup>。

#### 1.3 抗凋亡

神经细胞凋亡是多种脑损伤的共同过程。研究表明, NBP 可减轻缺血、创伤及神经毒性物质等损伤导致的神经元凋亡<sup>[10-12]</sup>。在甲基苯丙胺诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤模型中, NBP 处理能逆转凋亡相关蛋白 cleaved caspase-3/caspase-3 和 Bcl-2/Bax 的比值变化, 减轻细胞损伤<sup>[12]</sup>。JNK-caspase-3 等信号通路参与 NBP 的抗凋亡作用<sup>[11]</sup>。

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目 (81671251)

**收稿日期:** 2018-10-17; **修回日期:** 2019-05-06

**作者简介:** 陈雅静 (1989-), 女, 在读博士, 主要从事帕金森病及脑血管疾病的研究。

**通信作者:** 吴云成 (1972-), 男, 医学博士, 教授, 博士生导师, 主要从事脑血管病、神经变性病及运动障碍疾病的临床与基础研究。E-mail: drwu2006@163.com。

## 1.4 抗炎

Zhao 等<sup>[13]</sup>通过腹腔注射 LPS 建立系统性炎症模型,研究脑内炎症因子表达及小胶质细胞激活情况。结果发现 LPS 造模后小鼠小胶质细胞明显激活, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等炎症因子显著增加,而给予 NBP 处理能够减轻炎症因子表达变化、缓解小胶质细胞激活。NF- $\kappa$ B 被认为是促炎基因的“开关”,多项研究提示 NF- $\kappa$ B 信号通路是 NBP 控制神经炎症的关键通路<sup>[3, 10]</sup>。

## 1.5 调控自噬

自噬异常是退行性疾病蛋白异常聚集的主要病理生理机制之一,自噬稳态的维持对血管性疾病同样具有重要意义。在血小板源性生长因子诱导的血管平滑肌细胞过度增殖模型中,细胞自噬水平受损,而 NBP 能够通过诱导自噬,上调 Beclin-1、LC3-II 等水平,抑制细胞增殖,从而改善心肌重塑<sup>[14]</sup>。

## 1.6 抗血小板聚集

体外实验显示,NBP 能够减少 ADP、胶原、凝血酶等生理性致聚剂诱导的血小板聚集,且呈浓度依赖效应。进一步研究机制,发现 NBP 能通过抑制磷脂酶 A2 磷酸化、减少 TXA<sub>2</sub> 合成及释放<sup>[15]</sup>。此外,NBP 还能通过增加 cAMP 浓度、抑制血小板聚集。对 NBP 进行结构修饰,能显著提高 NBP 的抗栓能力<sup>[9]</sup>。

## 1.7 改善脑微循环

NBP 及其衍生物能促进 NO 或 H<sub>2</sub>S 释放,扩张血管,开放侧枝循环<sup>[9, 16]</sup>。在脑微血管内皮细胞糖氧剥夺的细胞模型中,给予 NBP 处理能够增加 Hif-1 $\alpha$  及 Bcl-2 表达水平,减轻细胞损伤,促进血管新生<sup>[17]</sup>。还有一项临床试验观察到,缺血性卒中患者服用 NBP 后循环内皮祖细胞数量显著增加<sup>[18]</sup>。

# 2 NBP 在各种神经系统疾病中的作用

## 2.1 缺血性卒中

NBP 的靶点多样,除保护线粒体、改善侧枝循环、抑制血小板聚集等作用,还具有抗氧化应激、抗凋亡、抗炎等优点,可作用于脑缺血病理的多个环节,是其临床转化成功的重要原因<sup>[7, 11]</sup>。

NBP 对缺血性卒中的疗效已被多个临床试验证实。一项多中心、双盲、随机对照研究结果显示,NBP 组和阿司匹林组在治疗后第 21 天有效率分别为 74.7% 和 60.9%,差异具有统计学意义<sup>[19]</sup>。一项纳入了 7 个随机对照试验、796 名患者

的系统评价,指出丁苯酞能有效改善缺血性卒中患者的神经功能缺损程度,且未见严重不良反应<sup>[20]</sup>。

进展性脑梗死具有高致残率和高死亡率的特点,严重影响卒中患者预后。Zhang 等<sup>[21]</sup>将 304 例进展性脑梗死患者随机分为对照组和治疗组,对照组采用“阿司匹林+瑞舒伐他汀+银杏叶提取物+胞磷胆碱”治疗,治疗组在常规治疗基础上加用 NBP (200 mg, tid),治疗持续 21 d。结果发现,两组治疗前基础评分相当,而治疗组在治疗后第 7、14、21、30 天 NIHSS 评分显著低于对照组, Barthel Index 评分显著高于对照组。即使到治疗后第 90 天,治疗组日常生活能力仍优于对照组。

另外,还有多项研究探讨 NBP 与其他神经保护药联用治疗卒中的意义,如 NBP 与依达拉奉、血栓通等药物联用对改善卒中患者症状具有协同效果,可提高治疗的有效率<sup>[22, 23]</sup>。此外,学者们还致力于修饰或改造 NBP 以直接增强其疗效。目前已获得 NBP 闭环衍生物、开环衍生物及类似物数十种,其中 NBP 闭环衍生物 6a、NBP 新型拟似物 5d 等在临床前研究中显现出神经保护作用,这些衍生物从基础到临床转化的研究值得期待<sup>[24, 25]</sup>。

## 2.2 神经退行性疾病

2.2.1 AD AD 的发病机制涉及多种学说,如胆碱能系统功能障碍、 $\beta$  淀粉样蛋白沉淀、tau 蛋白过度磷酸化等。Lei 等<sup>[26]</sup>研究发现,NBP 能够缓解 A $\beta$ 25-35 导致的线粒体功能障碍及 ROS 积聚,降低凋亡相关蛋白表达。有研究显示,采用 A $\beta$  海马内注射建立 AD 大鼠模型,NBP 保护药组海马 C1 区凋亡细胞数量较造模组显著减少<sup>[27]</sup>。在多种转基因 AD 动物模型中,NBP 同样发挥神经保护作用。NBP (15 mg/kg) 灌胃 18 周能够改善 3xTg-AD 转基因小鼠的学习记忆能力,减少大脑 A $\beta$  斑块沉积,降低 A $\beta$  水平<sup>[28]</sup>。APP/PS1 转基因小鼠的研究则显示,NBP 组小鼠的 tau 蛋白磷酸化水平显著低于对照组小鼠<sup>[29]</sup>。几项小样本临床试验提示,NBP 治疗能提高 AD 患者认知及生活能力<sup>[30]</sup>。

2.2.2 PD PD 病因未明,涉及括线粒体功能障碍、自噬异常、氧化应激及炎症等机制。体外研究表明,NBP 可以减轻线粒体损伤,降低氧化应激水平,减少 SNCA 聚集,具有良好的细胞保护作用<sup>[31]</sup>。在鱼藤酮诱导的 PD 大鼠模型中,NBP 治疗组黑质多巴胺能神经元数量及纹状体多巴胺能纤维含量均显著多于较对照组,旋转行为表现也较对照组改

善<sup>[8]</sup>。我们最近的研究证实,NBP 对 MPTP 诱导的 PD 模型小鼠同样具有保护作用<sup>[32]</sup>。NBP 组小鼠的小胶质激活程度较 MPTP 组显著减轻,机制研究提示 NBP 可能通过抑制 NF- $\kappa$ B、MAPK 等通路抑制小胶质细胞过度激活,从而缓解神经炎症对多巴胺能神经元的毒性损伤。目前国内已开展多项丁苯酞治疗 PD 的临床试验,初步研究结果提示,NBP 能改善 PD 患者运动症状及非运动症状,但有待高质量大样本的随机对照双盲试验加以验证。

**2.2.3 肌萎缩侧索硬化** 肌萎缩侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是上下两级运动神经元同时受累的慢性进行性神经变性疾病。用 SOD1-G93A 转基因小鼠模拟 ALS 发病,当运动症状出现时给予 NBP (60 mg/kg) 灌胃,结果发现 NBP 可以延缓 ALS 疾病进展,减少运动神经元丢失,改善运动症状,延长小鼠生存期<sup>[33]</sup>。NBP 组小鼠脑内小胶质细胞及星形胶质细胞数量较对照组下降约 70%,TNF- $\alpha$  表达水平也显著下降,该研究还提示 NBP 对 ALS 的保护作用可能与其下调 NF- $\kappa$ B、上调 Nrf2 通路有关。我国首项关于 NBP 治疗 ALS 的临床试验已于 2015 年立项 (注册号 ChiCTR-IPR-15007365),其研究结果将证实,NBP 的疗效及安全性。2018 年,NBP 还获得美国 FDA 颁发的治疗 ALS 的罕见病药物资格认定<sup>[34]</sup>。

### 2.3 脑创伤

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是导致人类伤残乃至死亡的主要原因之一。NBP 能明显缓解 TBI 急性期的炎症及凋亡水平,减少亚急性期脑挫伤体积、细胞死亡数量,长期给药还能促进神经新生及血管新生,从而改善 TBI 小鼠的运动感觉障碍及抑郁倾向<sup>[10]</sup>。在另一项重物坠落的小鼠脑创伤模型中,机械损伤所致的神经行为学障碍、脑水肿也被 NBP 部分逆转,其保护作用可能与上调 Nrf2-ARE 通路、减轻氧化应激相关<sup>[2]</sup>。最新的研究还发现,NBP 对脑震荡模型大鼠也具有神经保护作用,且采用 TiO<sub>2</sub> 纳米颗粒包被的 NBP 的疗效要优于普通 NBP<sup>[35]</sup>。

### 2.4 神经免疫性疾病

多发性硬化是中枢神经系统常见的慢性自身免疫性疾病,病因未明,与炎症激活、坏死性凋亡等机制有关。目前该病的机制研究多采用实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 模型。有研究报道,EAE 小鼠

的脊髓组织血管周围有大量炎症细胞浸润,超微结构的电镜检查发现轴突水肿及失连接,而 NBP 处理可减轻 EAE 小鼠的组织病理学改变<sup>[4]</sup>。NBP 处理组小鼠脊髓的炎症因子及坏死性凋亡标志蛋白表达均较模型组小鼠显著下降,过表达坏死性凋亡相关基因 PGAM5 则 NBP 保护作用受抑制,说明 NBP 延缓 EAE 进展部分依赖于 PGAM5 通路。NBP 的抗炎、抑制免疫作用在实验性自身免疫性肌炎、系统性炎症模型等疾病模型中也得到验证,提示 NBP 对免疫炎症相关的神经系统疾病具有治疗前景<sup>[13, 36]</sup>。

### 3 总结与展望

随着国内外学者的不断深入研究,NBP 的作用机制得到充分认识,包括针对缺血性疾病的抗血小板聚集、改善脑微循环作用以及广谱的线粒体保护、抗凋亡、抗炎、减少氧化应激等作用。目前 NBP 已经在我国临床应用多年,其疗效及安全性已经通过了大量的临床实验证实。NBP 对神经退行性疾病、脑脊髓创伤、神经免疫性疾病等的保护作用在动物研究中已有显现,尚需要临床研究验证。作为一种多靶点的神经保护药,NBP 对治疗各种神经系统疾病的具有巨大的应用前景。

### 参 考 文 献

- [1] Wang CY, Wang ZY, Xie JW, et al. DL-3-n-butylphthalide-induced upregulation of antioxidant defense is involved in the enhancement of cross talk between CREB and Nrf2 in an Alzheimer's disease mouse model [J]. Neurobiol Aging, 2016, 38: 32-46.
- [2] Liu Z, Wang H, Shi X, et al. DL-3-n-Butylphthalide (NBP) Provides Neuroprotection in the Mice Models After Traumatic Brain Injury via Nrf2-ARE Signaling Pathway [J]. Neurochem Res, 2017, 42(5): 1375-1386.
- [3] He Z, Zhou Y, Lin L, et al. DL-3-n-butylphthalide attenuates acute inflammatory activation in rats with spinal cord injury by inhibiting microglial TLR4/NF- $\kappa$ B signalling [J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(11): 3010-3022.
- [4] Wang Y, Bi Y, Xia Z, et al. Butylphthalide ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing PGAM5-induced necroptosis and inflammation in microglia [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(1): 80-86.
- [5] Dong GX, Feng YP. Effects of NBP on ATPase and anti-oxidant enzymes activities and lipid peroxidation in transient focal cerebral ischemic rats [J]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 2002, 24(1): 93-97.

- [6] Zhao Q, Zhang C, Wang X, et al. (S)-ZJM-289, a nitric oxide-releasing derivative of 3-n-butylphthalide, protects against ischemic neuronal injury by attenuating mitochondrial dysfunction and associated cell death [J]. *Neurochem Int*, 2012, 60(2): 134-144.
- [7] Li L, Zhang B, Tao Y, et al. DL-3-n-butylphthalide protects endothelial cells against oxidative/nitrosative stress, mitochondrial damage and subsequent cell death after oxygen glucose deprivation in vitro [J]. *Brain Res*, 2009, 1290: 91-101.
- [8] Xiong N, Huang J, Chen C, et al. DL-3-n-butylphthalide, a natural antioxidant, protects dopamine neurons in rotenone models for Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(8): 1777-1791.
- [9] Yin W, Lan L, Huang Z, et al. Discovery of a ring-opened derivative of 3-n-butylphthalide bearing NO/H<sub>2</sub>S-donating moieties as a potential anti-ischemic stroke agent [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 115: 369-380.
- [10] Zhao Y, Lee JH, Chen D, et al. DL-3-n-butylphthalide induced neuroprotection, regenerative repair, functional recovery and psychological benefits following traumatic brain injury in mice [J]. *Neurochem Int*, 2017, 111: 82-92.
- [11] Wen XR, Tang M, Qi DS, et al. Butylphthalide Suppresses Neuronal Cells Apoptosis and Inhibits JNK-Caspase3 Signaling Pathway After Brain Ischemia/Reperfusion in Rats [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(7): 1087-1095.
- [12] Zhao J, Liu J, Xu E, et al. dl-3-n-Butylphthalide attenuation of methamphetamine-induced neurotoxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cells [J]. *Life Sci*, 2016, 165: 16-20.
- [13] Zhao CY, Lei H, Zhang Y, et al. L-3-n-Butylphthalide attenuates neuroinflammatory responses by downregulating JNK activation and upregulating Heme oxygenase-1 in lipopolysaccharide-treated mice [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2016, 18(3): 289-302.
- [14] Hu H, Liu B, Zuo Y, et al. dl-3-n-butylphthalide suppresses PDGF-BB-stimulated vascular smooth muscle cells proliferation via induction of autophagy [J]. *Life Sci*, 2016, 151: 182-188.
- [15] Ye J, Zhai L, Zhang S, et al. DL-3-n-butylphthalide inhibits platelet activation via inhibition of cPLA2-mediated TXA<sub>2</sub> synthesis and phosphodiesterase [J]. *Platelets*, 2015, 26(8): 736-744.
- [16] Sheng X, Hua K, Yang C, et al. Novel hybrids of 3-n-butylphthalide and edaravone: Design, synthesis and evaluations as potential anti-ischemic stroke agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(17): 3535-3540.
- [17] Yang W, Li L, Huang R, et al. Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  mediates protection of DL-3-n-butylphthalide in brain microvascular endothelial cells against oxygen glucose deprivation-induced injury [J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7(12): 948-954.
- [18] Zhao H, Yun W, Zhang Q, et al. Mobilization of Circulating Endothelial Progenitor Cells by dl-3-n-Butylphthalide in Acute Ischemic Stroke Patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(4): 752-760.
- [19] 崔丽英, 李舜伟, 张微微, 等. dl-3 正丁基苯酞软胶囊治疗急性缺血性脑卒中的多中心、随机、双盲双模拟、阿司匹林对照研究 [J]. *中华神经科杂志*, 2008, 41(11): 727-730.
- [20] 舒志刚, 徐峻峰. 丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中临床疗效的系统评价 [J]. *临床神经病学杂志*, 2016, 29(1): 1-7.
- [21] Zhang C, Zhao S, Zang Y, et al. The efficacy and safety of DL-3-n-butylphthalide on progressive cerebral infarction: A randomized controlled STROBE study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(30): e7257.
- [22] 肖桂荣, 王赵伟, 朱仁洋, 等. 丁苯酞注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2016, 17(1): 51-54.
- [23] Du R, Teng JF, Wang Y, et al. Clinical study of Butylphthalide combined with Xue Shuan Tong on serum inflammatory factors and prognosis effect of patients with cerebral infarction [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2015, 28(5 Suppl): 1823-1827.
- [24] Hua K, Sheng X, Li TT, et al. The edaravone and 3-n-butylphthalide ring-opening derivative 10b effectively attenuates cerebral ischemia injury in rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(8): 917-927.
- [25] Zhou J, Zhang YH, Song HZ, et al. 5d, a novel analogue of 3-n-butylphthalide, decreases NADPH oxidase activity through the positive regulation of CK2 after ischemia/reperfusion injury [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(26): 39444-39457.
- [26] Lei H, Zhao CY, Liu DM, et al. l-3-n-Butylphthalide attenuates beta-amyloid-induced toxicity in neuroblastoma SH-SY5Y cells through regulating mitochondrion-mediated apoptosis and MAPK signaling [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16(8): 854-864.
- [27] Song FX, Wang L, Liu H, et al. Brain cell apoptosis inhibition by butylphthalide in Alzheimer's disease model in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6): 2771-2774.
- [28] Peng Y, Sun J, Hon S, et al. L-3-n-butylphthalide improves cognitive impairment and reduces amyloid-beta in a transgenic model of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(24): 8180-8189.
- [29] Peng Y, Hu Y, Xu S, et al. L-3-n-butylphthalide reduces tau phosphorylation and improves cognitive deficits in AbetaPP/PS1-Alzheimer's transgenic mice [J]. *J Alzheimers*

- Dis, 2012, 29(2): 379-391.
- [30] 齐凡星, 胡莹, 卢军栋, 等. 丁苯酞治疗阿尔茨海默病的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(17): 2412-2414.
- [31] Huang JZ, Chen YZ, Su M, et al. dl-3-n-Butylphthalide prevents oxidative damage and reduces mitochondrial dysfunction in an MPP(+)-induced cellular model of Parkinson's disease[J]. Neurosci Lett, 2010, 475(2): 89-94.
- [32] Chen Y, Wu T, Li H, et al. DL-3-n-Butylphthalide Exerts Dopaminergic Neuroprotection Through Inhibition of Neuroinflammation[J]. Front Aging Neurosci, 2019, 11: 44.
- [33] Feng X, Peng Y, Liu M, et al. DL-3-n-butylphthalide extends survival by attenuating glial activation in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Neuropharmacology, 2012, 62(2): 1004-1010.
- [34] Huang L, Wang S, Ma F, et al. From stroke to neurodegenerative diseases: The multi-target neuroprotective effects of 3-n-butylphthalide and its derivatives[J]. Pharmacol Res, 2018, 135: 201-211.
- [35] Feng L, Sharma A, Niu F, et al. TiO<sub>2</sub>-Nanowired Delivery of DL-3-n-butylphthalide (DL-NBP) Attenuates Blood-Brain Barrier Disruption, Brain Edema Formation, and Neuronal Damages Following Concussive Head Injury[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(1): 350-358.
- [36] Chen J, Wang J, Zhang J, et al. Effect of butylphthalide intervention on experimental autoimmune myositis in guinea pigs[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(1): 152-158.

## 热休克蛋白 60 在神经系统疾病作用的研究进展

付青贤<sup>1</sup> 综述 叶钦勇<sup>2</sup> 审校

1. 福建医科大学附属协和医院, 福建省福州市 350000

2. 福建医科大学附属协和医院神经内科/福建医科大学分子神经病学重点实验室, 福建省福州市 350000

**摘要:**热休克蛋白 60 (HSP60) 是热休克蛋白家族中的最重要成员之一, 是一种高度保守伴侣蛋白, 除扮演分子伴侣的功能, 参与线粒体质量控制体系外, 还具有促凋亡和抗凋亡双作用并参与炎症、免疫等生物学功能, 与神经系统疾病的发生、发展密切相关。本文从 HSP60 的结构、功能及在神经系统疾病的研究进展进行综述。

**关键词:**神经系统疾病; 热休克蛋白 60; 分子伴侣

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.03.025

热休克蛋白 60 (heat shock protein 60, HSP60) 也称为 HSPD1、CPN60 或线粒体 HSP60, 是一种生物体内最保守的蛋白质, 存在于真核生物、原核生物及古细菌中, 绝大部分位于线粒体基质, 也存在于细胞质、细胞核、线粒体及细胞膜表面, 甚至体液、外泌体中<sup>[1]</sup>。HSP60 在这些线粒体外区域中以单体或低聚体形式存在, 除扮演分子伴侣功能外, 并具有协调细胞凋亡、参与炎症与免疫反应等功能, 与神经系统疾病发生、发展密切相关。目前发现 HSP60 与遗传痉挛性截瘫 (hereditary spastic paraplegia, SPG)、线粒体 HSP60 伴侣病 (mitochondrial Hsp60 chaperonopathy,

MitCHAP-60)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、重症肌无力 (myasthenia gravis, MG)、多发性硬化 (multiple sclerosis, MS)、缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 及阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 等神经系统疾病密切相关。

### 1 HSP60 结构

HSP60 由染色体 2q33.1 上的核基因 (HSPD1) 编码, 与共伴侣热休克蛋白 10 (heat shock protein10, HSP10), 两者头对头, 由双向启动子分开<sup>[2]</sup>。HSP60 N 末端具有线粒体定位序列, 利于其定位到线粒体, C-端是一系列 G 重复序列, 目前功

**基金项目:**国家自然科学基金 (81671265)

**收稿日期:**2018-08-23; **修回日期:**2019-05-05

**作者简介:**付青贤 (1988-), 女, 硕士, 主要从事帕金森病的基础和临床研究。

**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。E-mail: unionqyye@163.com。