

- 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. TiO₂-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¹ 综述 叶钦勇² 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^[1]。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^[2]。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

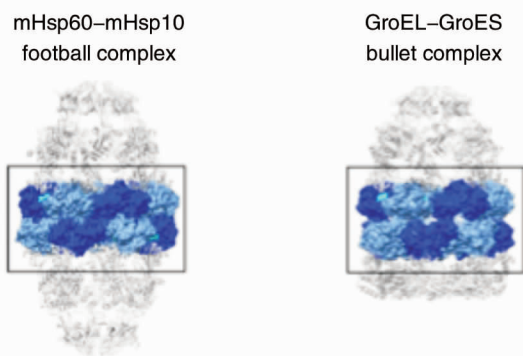
基金项目:国家自然科学基金 (81671265)

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。

能未知^[3]。大肠杆菌 GroEL 基因是 HSP60 的同源基因,其形成两个背靠背排列的七元环,与共伴侣蛋白 GroES(同源基因 HSP10)形成一个不对称的“子弹头复合体”,该复合体中央空腔为蛋白质折叠提供空间。每个 GroEL 单体包括 3 个结构域:顶端域,中间域和赤道域。人类 HSP60 (human HSP60, mHSP60) 与大肠杆菌 GroEL 具有 51% 相似性,mHSP60 以七聚体背对背堆叠行成一个环,mHSP60 组装成双环的“桶状”结构,形成对称双环“橄榄球复合体”^[4]。见图 1。



注:图片引自参考文献^[4] Nisemblat S, Yaniv O, Parnas A, et al. Crystal structure of the human mitochondrial chaperonin symmetrical football complex^[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(19): 6044-6049.

图 1 HSP60 的结构

2 HSP60 的功能及其作用机制

2.1 HSP60 参与线粒体蛋白质质量控制体系

HSP60 在线粒体基质中,作为重要的热休克蛋白参与调节线粒体蛋白质质量控制体系,与其他 HSP 家族一样,能够识别并结合具有异常暴露的疏水残基的蛋白质,形成稳定的非活性聚集体,后者与 ATP 结合后,HSP60/HSP10 复合物结构发生改变,从而促进与蛋白紧密结合,ATP 水解后,再次触发复合物的构象变化,导致 HSP10 这个“桶盖”解离,并释放被封闭的蛋白质。一次或多次循环该过程,从而促进蛋白质折叠。这种线粒体蛋白质质量控制体系,由线粒体未折叠蛋白反应及热休克反应来共同调控^[5]。

2.2 HSP60 具有抗凋亡与促凋亡的双向作用

细胞凋亡失衡,与恶性肿瘤或神经变性疾病相关。HSP60 从多个环节调节细胞凋亡,有抗凋亡和

促凋亡的双向作用。在生理情况下,HSP60 可以稳定线粒体的内膜和外膜并阻止细胞的凋亡^[6]。敲减 HSP60 后暴露于热应激,凋亡明显增多,且细胞质中的 BAX 易位到线粒体并调节线粒体外膜的通透性,从而诱导凋亡,认为热应激下 HSP60 抗凋亡作用与线粒体外膜有关^[7]。HSP60 的平衡是癌症发病机制的关键,在乳腺癌、结肠癌等实体瘤标本中发现 HSP60 的蛋白质水平增加,此外 HSP60 表达增高与部分恶性肿瘤的预后不良息息相关^[1]。

HSP60 也可促进凋亡的发生。Heiserman 等^[8]发现,Toll 样受体 4 (Toll-like receptors 4, TLR4) 介导细胞外的 HSP60 在心肌细胞的凋亡和坏死中起重要作用。总之在应激状态下,HSP60 与促凋亡因子及抗凋亡因子之间的密切作用,调节细胞凋亡。

2.3 HSP60 与炎症、免疫反应

HSP60 有促炎和抗炎的双重作用。Li 等^[9]发现,HSP60 和 TLR4 参与介导百草枯诱导的小胶质细胞的炎症反应。HSP60 的抗炎功能尤其在慢性炎症性疾病中被关注。Hauet-Broere 等^[10]发现,HSP60 诱导的 T 细胞反应可下调炎症反应,诱导产生免疫抑制性调节因子,如 IL-4 和 IL-10。HSP60 也参与固有免疫和适应性免疫应答。Swaroop 等^[11]发现,HSP60 在体外和体内均诱导 NF- κ B 的磷酸化,并增加小胶质细胞分泌的 IL-1 β ,从而参与固有免疫。另外,当 HSP60 过度表达或异位表达于质膜等,被免疫系统识别,HSP60 能够被剪切成信号肽,并作为一种自身抗原被呈递到细胞表面,激活特异性免疫应答。

3 HSP60 与神经系统疾病

3.1 HSP60 与遗传痉挛性截瘫

遗传痉挛性截瘫 (HSP 或 SPG) 是一组以脊髓圆锥体束退行性病变为主,临床上以进行性步态改变、下肢肌张力增高、腱反射亢进,以及出现病理反射为主要特征。Hansen 等^[12]发现 HSPD1 基因 292 碱基 G 到 A 的突变,导致 V72I 氨基酸的错义突变,此突变与疾病表型共分离,从而引起 SPG13 疾病,该疾病特点为四肢腱反射均增高,但大部分患者无巴氏征,但功能障碍较严重。V72I 变异是 HSP60 首次发现的致病突变。另有研究发现,在小鼠内,敲出 HSP60 的所有等位基因,导致胚胎死亡^[13],然而,敲除杂合子等位基因的小鼠则表现 SPG 的特征与晚发性运动神经元障碍^[14]。以上研究均表明,HSP60 突变与 SPG 发病有关,HSP60 将

来可能成为 SPG 基因治疗的潜在靶点。

3.2 HSP60 与线粒体 HSP60 伴侣病

线粒体 HSP60 伴侣病 (MitCHAP-60) 是一种严重致命的神经退行性疾病,呈常染色体隐性遗传,有高度明显的脊髓脱髓鞘化及髓鞘形成的严重缺失^[15]。Magen 等^[15]在一个大家系中发现 23 个 MitCHAP-60 发病患者,MR 显示弥漫性髓鞘减少症和脑白质营养不良,髓鞘未形成正常。致病突变被鉴定为编码 mHSP60 蛋白的 HSPD1 基因 D3G 位点纯合错义突变,导致线粒体 HSP60 分子寡聚体的去稳定化,其在低蛋白质浓度下解聚成单体,且突变的蛋白导致蛋白折叠能力及 ATP 活性下降,从而影响成熟线粒体蛋白 HSP60 的功能,而引起 MitCHAP-60 病^[16]。

3.3 HSP60 与帕金森病

众多研究表明,帕金森病 (PD) 与线粒体功能障碍有关,而蛋白质稳态失衡可导致的线粒体功能障碍,线粒体热休克蛋白 60 (mitochondrial heat shock protein 60, mtHSP60) 作为线粒体未折叠蛋白反应 (mitochondria unfolded protein response, mtUPR) 重要的一员,参与线粒体质量控制体系,恢复蛋白质稳态,在较低的应激水平,可防止损害的继续扩大^[17]。

Zhao 等^[18]发现将脐带间充质干细胞或由其衍生的多巴胺样神经元移植到由 6-羟基多巴胺诱导的 PD 大鼠模型的纹状体和黑质中,观察到旋转行为的改善及 HSP60 的升高,HSP60 可能参与行为恢复机制。有研究发现,在小鼠 PD 模型 (6-OH-DA), HSP60 释放到细胞外,并激活小胶质细胞^[19]。以上表明 HSP60 与帕金森病关系密切,其对 PD 的作用机制尚需进一步明确。

3.4 HSP60 与重症肌无力

重症肌无力 (MG) 是一种神经-肌肉接头处传递功能障碍所引起的自身免疫性疾病,临床表现为部分或全身骨骼肌无力和易疲劳。致病真核生物和原核生物的 HSP60 与乙酰胆碱受体 (acetylcholine receptor, AChR) 氨基酸序列具有高度同源性,其可能通过分子模拟在这些病原体感染后产生交叉反应抗体,AChR α 亚基将成为自身或外源 HSP60 引发抗体的靶点,从而导致 MG 的发生。另外,无论是细菌还是真核生物的 HSP60 本身也是一种抗原,促发机体产生大量的抗体,因此,在许多自身免疫疾病及炎症疾病可检测出抗-HSP60 抗体。另一项研究发现,MG 患者血清抗 HSP60 抗体显著高

于高于健康对照^[20]。

3.5 HSP60 与多发性硬化

多发性硬化 (MS) 是一种免疫介导的中枢神经系统炎症脱髓鞘病变,其主要临床表现为感觉异常、疲乏、运动功能障碍等。Gerges 等^[21]发现在所有幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, Hp) 阳性的 MS 患者中,抗 Hp-HSP60 抗体显著高于健康对照,但与 MS 临床表型无关。Efthymiou 等^[22]发现,抗 Hp-HSP6 抗体在继发进展型多发性硬化 (secondary progressive multiple sclerosis, SPMS) 患者中明显升高,且该抗体与年龄及疾病的持续时间相关,并指出该抗体本身可能直接导致 MS 发病的可能性不大,但其诱导的 T 细胞免疫应答可能参与遗传易感个体诱导发生多发性硬化。

3.6 HSP60 与缺血性脑卒中

有研究表明,急性缺血性脑卒中患者,小胶质细胞激活导致缺血半暗带中炎症介导的神经毒性。Sun 等^[23]发现,异氟烷可通过 HSP60/TLR4/MyD88 途径,减轻缺血半影中的小胶质细胞激活,减少缺血性半暗带细胞凋亡,从而提供神经保护作用。Sheng 等^[24]发现,在脑缺血模型,静脉注射前列腺素 E1 和锂组成的混合制剂后,可通过上调 HSP60 及抗凋亡因子 BCL-2,从而发挥神经保护作用。此外,大鼠脑缺血模型,长程跑台运动可通过升高 NRE-1、HSP60 促进线粒体合成,从而参与大脑的修复机制^[25]。

3.7 HSP60 与阿尔茨海默症

阿尔茨海默症 (AD) 是认知障碍及行为损害为特征的神经退行性疾病。目前,发病机制考虑与 A β 和 Tau 两种蛋白质的异常加工,导致细胞外老年斑和细胞内神经原纤维缠结形成有关。Mangione 等^[26]发现,在体外,HSP60 即使在缺乏其共伴侣 HSP10 或 ATP 的情况下,也能抑制 A β 1-40 肽的原纤维形成,使肽保持无序构象。在体内,过表达或者给予 HSP60 治疗后能够改善 AD 行为功能障碍。Walls 等^[27]发现,在转基因或 AD 受试者中,HSP60 与 APP/A β 形成分子关联,错误共定位至线粒体,从而导致线粒体功能障碍。AD 患者血浆及淋巴细胞中 HSP60 水平显著高于轻度认知障碍患者及对照组^[28],故 HSP60 作为早期的生物学标志有一定价值,但 HSP60 在 AD 中的作用尚需进一步明确。

4 结语

越来越多的证据表明,HSP60 的基因突变、协

调凋亡、免疫原性等功能与神经系统疾病发病机制密切相关,将来从疫苗研制、基因治疗、甚至药物抑制剂等方面可能为神经系统疾病提供一些潜在的治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Meng Q, Li B X, Xiao X. Toward Developing Chemical Modulators of Hsp60 as Potential Therapeutics [J]. *Front Mol Biosci*, 2018, 5: 35.
- [2] Hansen JJ, Bross P, Westergaard M, et al. Genomic structure of the human mitochondrial chaperonin genes: HSP60 and HSP10 are localised head to head on chromosome 2 separated by a bidirectional promoter [J]. *Hum Genet*, 2003, 112(4): 436.
- [3] Marino Gammazza A, Macaluso F, Di Felice V, et al. Hsp60 in Skeletal Muscle Fiber Biogenesis and Homeostasis: From Physical Exercise to Skeletal Muscle Pathology [J]. *Cells*, 2018, 7(12). pii: E224.
- [4] Nisemblat S, Yaniv O, Parnas A, et al. Crystal structure of the human mitochondrial chaperonin symmetrical football complex [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(19): 6044-6049.
- [5] Bie AS, Fernandez-Guerra P, Birkler RI, et al. Effects of a Mutation in the HSPE1 Gene Encoding the Mitochondrial Co-chaperonin HSP10 and Its Potential Association with a Neurological and Developmental Disorder [J]. *Front Mol Biosci*, 2016, 3: 65.
- [6] Hartl FU, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in the cytosol: from nascent chain to folded protein [J]. *Science*, 2002, 295(5561): 1852-1858.
- [7] Song E, Tang S, Xu J, et al. Lenti-siRNA Hsp60 promote bax in mitochondria and induces apoptosis during heat stress [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 481(1-2): 125-131.
- [8] Heiserman JP, Chen L, Kim BS, et al. TLR4 mutation and HSP60-induced cell death in adult mouse cardiac myocytes [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2015, 20(3): 527-535.
- [9] Li XL, Wang YL, Zheng J, et al. Inhibiting expression of HSP60 and TLR4 attenuates paraquat-induced microglial inflammation [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 299: 179-185.
- [10] Hauet-Broere F, Wieten L, Guichelaar T, et al. Heat shock proteins induce T cell regulation of chronic inflammation [J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(Suppl 3): iii65-iii68.
- [11] Swaroop S, Mahadevan A, Shankar SK, et al. HSP60 critically regulates endogenous IL-1 β production in activated microglia by stimulating NLRP3 inflammasome pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 177.
- [12] Hansen JJ, Durr A, Courmu-Rebeix I, et al. Hereditary spastic paraplegia SPG13 is associated with a mutation in the gene encoding the mitochondrial chaperonin Hsp60 [J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 70(5): 1328-1332.
- [13] Christensen JH, Nielsen MN, Hansen J, et al. Inactivation of the hereditary spastic paraplegia-associated Hsp60 gene encoding the Hsp60 chaperone results in early embryonic lethality in mice [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2010, 15(6): 851-863.
- [14] Magnoni R, Palmfeldt J, Hansen J, et al. The Hsp60 folding machinery is crucial for manganese superoxide dismutase folding and function [J]. *Free Radic Res*, 2014, 48(2): 168-179.
- [15] Magen D, Georgopoulos C, Bross P, et al. Mitochondrial hsp60 chaperonopathy causes an autosomal-recessive neurodegenerative disorder linked to brain hypomyelination and leukodystrophy [J]. *Am J Hum Genet*, 2008, 83(1): 30-42.
- [16] Parnas A, Nadler M, Nisemblat S, et al. The MitCHAP-60 disease is due to entropic destabilization of the human mitochondrial Hsp60 oligomer [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(41): 28198-28203.
- [17] Held NM, Houtkooper RH. Mitochondrial quality control pathways as determinants of metabolic health [J]. *Bioessays*, 2015, 37(8): 867-876.
- [18] Zhao C, Li H, Zhao XJ, et al. Heat shock protein 60 affects behavioral improvement in a rat model of Parkinson's disease grafted with human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived dopaminergic-like neurons [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(6): 1238-1249.
- [19] Feng M, Zhang L, Liu Z, et al. The expression and release of Hsp60 in 6-OHDA induced in vivo and in vitro models of Parkinson's disease [J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(10): 2180-2189.
- [20] Gammazza AM, Bucchieri F, Grimaldi LM, et al. The molecular anatomy of human Hsp60 and its similarity with that of bacterial orthologs and acetylcholine receptor reveal a potential pathogenetic role of anti-chaperonin immunity in myasthenia gravis [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2012, 32(6): 943-947.
- [21] Gerges SE, Alosch TK, Khalil SH, et al. Relevance of Helicobacter pylori infection in Egyptian multiple sclerosis patients [J]. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*, 2018, 54(1): 41.
- [22] Efthymiou G, Dardiotis E, Liaskos C, et al. Anti-hsp60 antibody responses based on Helicobacter pylori in patients with multiple sclerosis: (ir) Relevance to disease pathogenesis [J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 298: 19-23.
- [23] Sun M, Deng B, Zhao X, et al. Isoflurane preconditioning

- provides neuroprotection against stroke by regulating the expression of the TLR4 signalling pathway to alleviate microglial activation [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11445.
- [24] Sheng R, Zhang LS, Han R, et al. Combined prostaglandin E1 and lithium exert potent neuroprotection in a rat model of cerebral ischemia [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32 (3): 303-310.
- [25] Zhang Q, Wu Y, Zhang P, et al. Exercise induces mitochondrial biogenesis after brain ischemia in rats. *Neuroscience*, 2012, 205: 10-17.
- [26] Mangione MR, Vilasi S, Marino C, et al. Hsp60, a chaperone in amyloid-beta fibrillogenesis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1860 (11 Pt A): 2474-2483.
- [27] Walls KC, Coskun P, Gallegos-Perez JL, et al. Swedish Alzheimer mutation induces mitochondrial dysfunction mediated by HSP60 mislocalization of amyloid precursor protein (APP) and beta-amyloid [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (36): 30317-30327.
- [28] Marino Gammazza A, Restivo V, Baschi R, et al. Circulating Molecular Chaperones in Subjects with Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Data from the Zabut Aging Project [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, [Epub ahead of print].

皮肤炎伴发肿瘤相关性研究进展

王露露¹ 综述 陈慧敏² 审校

1. 宁波大学, 浙江省宁波市 315211

2. 宁波市第二医院, 浙江省宁波市 315010

摘要: 皮肤炎 (DM) 合并肿瘤的风险明显高于正常人群, 但其病因尚未明确。研究发现自身免疫是皮肤炎发病机制的关键, 皮肤炎患者血清中存在多种特异性抗体, 其中抗 TIF-1 γ 抗体、抗 NXP-2 抗体、抗 SAE 抗体与皮肤炎伴发肿瘤密切相关。自身抗体一方面引起皮肤炎微血管炎症、肌纤维损害, 另一方面可能通过隐性抗原表位形成、基因突变、副瘤综合征假说介导肿瘤发生。本文就近年来皮肤炎与肿瘤的相关报道回顾总结, 为临床早期预测皮肤炎患者伴发肿瘤的可能性提供帮助。

关键词: 皮肤炎; 肿瘤; 肌炎特异性自身抗体; 发病机制

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.03.026

皮肤炎 (dermatomyositis, DM) 是临床常见的特发性炎性肌病 (idiopathic inflammatory myopathy, IIM) 之一, 主要临床特征为皮肤及骨骼肌受累, 并可累及其它系统, 如肺部、消化道、心脏、肾脏损害^[1], 部分患者可伴发肿瘤。自 1916 年首个特发性炎性肌病伴发肿瘤的病例被报道以来, 皮肤炎与肿瘤的关系不断地被人们所重视, 皮肤炎患者合并肿瘤概率明显高于正常人群^[2]。目前 DM 伴发恶性肿瘤的机制未明, 本文以 DM 伴发肿瘤的流行病学特点, 发病机制, 以及肌炎特异性自身抗体在 DM 伴发肿瘤中的作用为重点, 就近年来国内外该方面的最新研究作一系统性总结。

1 DM 伴发肿瘤的流行病学特点

2012 年, Gou 等^[3] 对近 10 年 DM 合并肿瘤的文献进行回顾, 提示肿瘤的发现时间通常在确诊 DM 后的 1 年内, 有患者先后或同时合并两种及以上恶性肿瘤, 在国内鼻咽癌是最常见的肿瘤类型, 其次为肺癌、乳腺癌、胃癌。2014 年, Jeannette 等^[4] 回顾性分析了 1 272 例 DM 合并肿瘤的英文文献报道, 发现皮肤炎合并肿瘤的标准化发病比 (standardized incidence ratio, SIR) 为 4.79。提示 DM 与肿瘤有很强的关联性。DM 伴发肿瘤的类型多种多样, 根据 SIR 由高至低依次为淋巴和造血系统肿瘤 (SIR 22.72), 肺部肿瘤 (SIR 19.74), 卵巢肿瘤

基金项目: 浙江省自然科学基金项目 (LY19H090002)

收稿日期: 2018-07-10; **修回日期:** 2019-04-28

作者简介: 王露露 (1993-), 女, 研究生在读, 主要从事炎症性肌病的基础研究。

通信作者: 陈慧敏 (1957-), 女, 教授, 硕士生导师, 主任医师, 硕士, 主要从事神经系统退行性疾病和肌病研究。E-mail: chenhang@163.com。