

- Med, 2006, 36(12): 1303-1315.
- [20] Herrmann CS, Mecklinger A, Pfeifer E. Gamma responses and ERPs in a visual classification task. Clin Neurophysiol, 1999, 110(4): 636-642.
- [21] Gallinat J, Winterer G, Herrmann CS, et al. Reduced oscillatory gamma-band responses in unmedicated schizophrenic patients indicate impaired frontal network processing. Clin Neurophysiol, 2004, 115(8): 1863-1874.
- [22] Busch NA, Debener S, Kranczioch C, et al. Size matters: effects of stimulus size, duration and eccentricity on the visual gamma-band response. Clin Neurophysiol, 2004, 115(8): 1810-1820.
- [23] Neuper C, Pfurtscheller G. Evidence for distinct beta resonance frequencies in human EEG related to specific sensorimotor cortical areas. Clin Neurophysiol, 2001, 112(11): 2084-2097.
- [24] Yordanova J, Rosso OA, Kolev V. A transient dominance of theta event-related brain potential component characterizes stimulus processing in an auditory oddball task. Clin Neurophysiol, 2003, 114: 529-540.
- [25] Petrosian AA, Prokhorov DV, Lajara NW, et al. Recurrent neural network-based approach for early recognition of Alzheimer's disease in EEG. Clin Neurophysiol, 2001, 112(8): 1378-1387.
- [26] Adeli H, Ghosh S, Dastidar. A spatio-temporal wavelet-chaos methodology for EEG-based diagnosis of Alzheimer's disease. Neurosci Lett, 2008, 444(2): 190-194.
- [27] Dauwels J, Vialatte F, Musha T, et al. A comparative study of synchrony measures for the early diagnosis of Alzheimer's disease based on EEG. NeuroImage, 2010, 49(1): 668-693.
- [28] Ktonas PY, Golemati S, Xanthopoulos P. Time-frequency analysis methods to quantify the time-varying microstructure of sleep EEG spindles: Possibility for dementia biomarkers? J Neurosci Method, 2009, 185(1): 133-142.
- [29] Karrasch M, Laine M, Rinne JO, et al. Brain oscillatory responses to an auditory-verbal working memory task in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Int J Psychophysiol, 2006, 59(2): 168-178.
- [30] Karrasch M, Laine M, Rapinjoja P, et al. Effects of normal aging on event-related desynchronization/synchronization during a memory task in humans. Neurosci Lett, 2004, 366(1): 18-23.
- [31] Polikar R, Topalis A, Green D, et al. Comparative multiresolution wavelet analysis of ERP spectral bands using an ensemble of classifiers approach for early diagnosis of Alzheimer's disease. Comput Biol Med, 2007, 37(4): 542-558.
- [32] Yener G. G., Güntekin B, Öñiz A, et al. Increased frontal phase-locking of event-related theta oscillations in Alzheimer patients treated with cholinesterase inhibitors. Int J Psychophysiol, 2007, 64(1): 46-52.

组蛋白去乙酰化酶 6 在阿尔茨海默病中的作用

陆剑平¹ 综述 朱元贵^{1,2}, 陈晓春^{1,2} 审校

1. 福建医科大学附属协和医院神经内科, 福建省老年医学研究所, 福建省福州市 350001

2. 福建省高校脑老化与神经变性疾病重点实验室, 福建医科大学神经生物学研究中心, 福建省福州市 350001

摘要: 组蛋白去乙酰化酶 6 (HDAC6) 是 HDAC 家族中 II b 类成员之一, 具有去乙酰化酶活性和参与细胞内异常蛋白降解的功能。近来研究发现 HDAC6 参与调节 Tau 蛋白磷酸化、糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β) 影响线粒体运输等有关的生化过程, 提示 HDAC6 可能与 AD 的发生有关, 是治疗 AD 的潜在靶点。本文论述了 HDAC6 的结构与功能、HDAC6 的选择性抑制剂以及在 AD 中的作用。

关键词: 组蛋白去乙酰化酶 6; 阿尔茨海默病; Tau 蛋白; 糖原合成酶激酶 3 β ; 异常蛋白包涵体

基金项目: 国家自然科学基金(81071007); 福建省自然科学基金杰出青年基金(2009J06015)

收稿日期: 2011-02-26; **修回日期:** 2011-07-19

作者简介: 陆剑平(1984-), 男, 在读硕士研究生, 主要从事阿尔茨海默病的发病机制和防治研究。

通讯作者: 陈晓春, 男, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事神经变性疾病的临床防治和发病机制研究, E-mail: chenxiaochun998@gmail.com。

组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 催化组蛋白和非组蛋白的赖氨酸残基去乙酰化, 在基因转录、细胞周期调控中具有重要的作用。现已发现人类组蛋白去乙酰化酶家族有 18 个成员, 根据它们与酵母组蛋白去乙酰化酶同源性分为 4 类。I 类与酵母还原性钾依赖蛋白 3 (reduced potassium deficiency 3, Rpd3) 为同系物, 包括 HDAC1、2、3 和 8; II 类与酵母 HDAC1 蛋白为同系物, 包括 HDAC4、5、6、7、9 和 10, 可进一步分为 II a (HDAC4、5、7 和 9) 和 II b (HDAC6 和 10); III 类与酵母沉默信息调节蛋白 2 (silent information regulators2, Sir2) 为同系物, 包括 Sirt1-7。HDAC11 由于独特的结构单独列为 IV 类。HDAC6 属于该家族中的 II b 类, 主要分布于细胞浆、核周结构和细胞的生长前沿区, 在心、肝、脑等脏器中有高表达。

1 组蛋白去乙酰化酶 6 的结构和功能

1.1 HDAC6 的结构

HDAC6 拥有两个独特的催化区域, 是识别 HDAC6 的标志。HDAC6 的第一去乙酰化催化区 (deacetylase catalytic domains1, DDI) 起始于第 215 位氨基酸, 第二去乙酰化催化区 (DD2) 起始于第 610 位氨基酸, 两个催化区高度同源, 且均有去乙酰化酶活性, 在体外 HDAC6 的去乙酰化酶活性主要由位于 C-末端的 DD2 来完成。在 HDAC6 的 C-末端有一个保守的半胱氨酸和组氨酸富含区, 被称为锌指结构 (hydrolase-like zinc finger, ZnF-UBP), 在泛素蛋白酶系统中也有类似区域, 因其可特异性结合单一或多聚泛素链, 也被称为泛素结合区。此外, 在 DD2 与 ZnF-UBP 之间有一个由 8 个保守的 14 肽构成的重复区域 (ser-Glu-containing tetradecapeptide, SE14), 其决定了 HDAC6 去乙酰化功能的靶向定位, 并使 HDAC6 锚定在细胞质中。最后, 定位于 N-末端和 DDI 之间的细胞核信号输出区 (nuclear export signal, NES), 其可阻止 HDAC6 与细胞核蛋白结合, 参与维持人类 HDAC6 在细胞质中的活性和稳定性。

1.2 HDAC6 的功能

1.2.1 HDAC6 去乙酰化酶活性 在体外 HDAC6 有很强的组蛋白去乙酰化酶活性, 在体内, HDAC6 除有组蛋白去乙酰化酶活性外, 还可介导非组蛋白去乙酰化, 包括 α -微管蛋白 (α -tubulin)、热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90) 和抗氧化蛋白, 因此 HDAC6 具有与其催化活性相关的新的细

胞内功能^[1]。

α -微管蛋白是首个被证实的 HDAC6 去乙酰化底物, 在体内去乙酰化的微管蛋白快速解聚, 而乙酰化的微管蛋白易于聚集而有利于微管的稳定。在神经元, α -微管蛋白 40 位赖氨酸乙酰化 (acetyl- α -tubulin (lys40)) 可使微管相关蛋白及“马达”蛋白, 如驱动蛋白-1 优先束缚到微管并沿微管移动, 而 HDAC6 可使 α -微管蛋白 40 位赖氨酸去乙酰化, 从而改变了微管蛋白的构象, 调控微管的稳定状态。

HDAC6 有两个完整的去乙酰化催化反应功能区, 这很大程度决定了它可以使不同底物去乙酰化。HDAC6 的第二个重要的底物是 Hsp90, Hsp90 作为分子伴侣, 与靶向蛋白特异性结合, 使其亚稳区在退火过程中保持不变, 例如, Hsp90 与肾上腺糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 结合, 使其激素结合活性保持不变^[2]。

1.2.2 HDAC6 参与构成异常蛋白包涵体 (aggre-some) 异常蛋白包涵体是一种降解错误折叠蛋白的途径, 与蛋白酶体途径相互补。不能正确折叠的多肽链形成单一的异常蛋白包涵体颗粒, 这些颗粒在细胞质产生后, 被转运到微管组织中心 (microtubule-organizing center, MTOC), 随之被隔离成一个大蜂窝样结构, 即异常蛋白包涵体。

HDAC6 在异常蛋白包涵体形成中有重要作用, 它可以同时结合多泛素化蛋白和动力蛋白, 从而招募动力蛋白运输错误折叠的蛋白质到异常蛋白包涵体中。HDAC6 与 p97/valosin containing protein (p97/VCP) 的细胞浓度, 决定了错误折叠蛋白在细胞内的命运。过量的 HDAC6 有利于泛素化蛋白的聚集, 导致了异常蛋白包涵体形成。丰富的 p97/VCP 会导致释放 HDAC6 和运输泛素化蛋白到蛋白酶体降解。HDAC6 可介导泛素化蛋白经微管蛋白运输到异常蛋白包涵体, 并最终在溶酶体降解。同时, HDAC6 还可调节自噬体向异常蛋白包涵体的聚集^[3]。

2 HDAC6 的选择性抑制剂

2.1 Tubacin

Tubacin 是由 Stuart Schreiber 实验室, 通过对 7392 个小分子进行筛选得到^[4]。Tubacin 可诱导 α -微管蛋白乙酰化, 但不会显著增加组蛋白乙酰化水平^[5]。此外, tubacin 并不诱导 HSP90 乙酰化。Tubacin 对 HDAC6 的选择性是 HDAC1 和 HDAC4 的

4 倍左右。Tubacin 具有抑制癌症细胞活力、诱导细胞凋亡以及促进神经细胞轴突囊泡运输等多重效应,提示 tubacin 可作为新型的抗肿瘤药物和神经保护剂。

2.2 巯基乙酸盐 (mercaptoacetamides)

Itoh 等报告,结合巯基乙酰胺 (mercaptoacetamide) 基团的复合物有潜在的 HDAC 抑制作用,该复合物能与组蛋白去乙酰化酶活性中心的锌离子螯合^[6,7]。结合 mercaptoacetamides 基团的氨基酸与相对应的异羟肟酸复合物相比,结合 mercaptoacetamides 的复合物可优先抑制 HDAC6^[8]。

Kozikowski 等^[9]合成了一系列结构独特的 HDAC 抑制剂,其中 2,4'-二氨基联苯基团修饰的氨基酸残基可用来区分潜在的 HDAC 亚型,又被称为表面识别基团。该表面识别基团可通过碳原子与 mercaptoacetamide 基团连接,螯合组蛋白去乙酰化酶活性中心的锌离子,表现出对 HDAC6 的高度选择性。

2.3 硫醇盐类似物 (thiolate analogues)

Itoh 等^[7,10]和 Suzuki 等^[11,12]的研究小组基于 HDAC6 的小分子底物,合成了一系列含硫醇的类似物:NCT-10a、NCT-14a 以及 S-异丁酰前体 NCT-10b 和 NCT-14b。NCT-10a 和 NCT-14a 在抑制酶活性检测中表现出对 HDAC6 具有高度的选择性^[10,11]。NCT-10b 和 NCT-14b 可诱导 α -微管蛋白乙酰化,并且有量效关系,但不会增加组蛋白乙酰化水平^[7,12],表明可选择性抑制 HDAC6 的活性。这些复合物中巨大的烷基基团对 HDAC6 选择性抑制非常重要。这些发现也有利于进一步研究 HDAC6 的生物学活性和寻找新型的抗癌药物。

2.4 Tubastatin A

Butler 等^[13]把基于结构的药物设计与同源建模技术相结合,用来研制一种 HDAC6 的高选择性抑制剂。从这一系列优化化合物中选出一异羟肟酸的衍生物 Tubastatin A,通过作用于皮层原代神经元培养,发现 α -微管蛋白的乙酰化水平升高,但组蛋白乙酰化水平没有变化,这与对 HDAC6 选择性抑制是一致的。Tubastatin A 对同型半胱氨酸引起的神经损伤具有保护作用。此外 Tubastatin A 没有明显的神经毒性作用,因此意味着 Tubastatin A 及其类似物是一种潜在的神经系统治疗药物。

3 HDAC6 与 AD 的关系

3.1 HDAC6 与 tau 蛋白

HDAC6 底物的多样性以及 tau 蛋白与微管蛋白之间的联系,提示 HDAC6 与 tau 蛋白之间存在一定的联系。Ding 等^[14]通过体外和体内研究证实了 HDAC6 与 tau 蛋白之间的相互作用,这种相互作用是由 tau 蛋白的微管蛋白结合域和 HDAC6 的丝氨酸/谷氨酸十四肽域 (SE14) 介导的。抑制 HDAC6 可减少 tau 蛋白 T231 位点的磷酸化^[14]。但是 HDAC6 选择性抑制剂 tubacin 并不影响 HDAC6-tau 蛋白的相互作用。应用 shRNA 介导的 HDAC6 敲除可减少 tau 蛋白的磷酸化水平^[14]。另外, Guthrie 等^[15]发现,抑制蛋白酶体途径可增强磷酸化 tau 蛋白向异常蛋白包涵体的聚集,在这个过程中 HDAC6 起调节作用。最近 Perez 等^[16]发现,过量的 tau 蛋白可抑制 HDAC6,降低 HDAC6 活性,使微管蛋白乙酰化增加,同时影响 HDAC6 在异常蛋白包涵体形成中的作用以及对自噬体的诱导。此外,在 AD 患者大脑中,HDAC6 表达水平显著增加^[14]。以上提示 HDAC6 作为 tau 蛋白结合蛋白,可作为一个潜在的 tau 蛋白磷酸化和聚集的调制器。

3.2 HDAC6 与糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)

线粒体运输和分布对神经功能发挥是非常重要的。许多神经退行性疾病如 AD、帕金森病、亨廷顿病和鲁-盖瑞氏症,都在线粒体运输异常。有研究显示,抑制 GSK3 β 可促进海马神经元线粒体的运输^[17]。Chen 等^[18]发现 HDAC6 在调控线粒体运输中也起着重要作用。HDAC6 抑制剂可大大增强海马神经元线粒体运输,并且认为 HDAC6 影响线粒体运输的方式类似于 GSK3 β ,抑制 GSK3 β 可以调节 HDAC6 的活性。因此,HDAC6 可能成为治疗这些神经退行性疾病的靶标。

3.3 HDAC6 与学习记忆

Kilgore 等^[19]研究了 HDAC 抑制剂 (HDACi) 改善 AD 小鼠模型认知障碍的可能性。短期注射 HDACi (2~3 周) 对正常小鼠记忆形成没有明显改变,但明显影响 AD 转基因动物的记忆形成^[19]。丙戊酸钠、丁酸钠和伏立诺他 (SAHA) 可显著恢复 AD 转基因小鼠的语境记忆。对 HDACi 处理的 AD 转基因小鼠进行行为学测试发现,新形成的记忆可稳定维持 2 周的时间。检测丙戊酸钠、丁酸钠和伏立诺他的 HDAC 亚型选择性发现对 I 类 HDAC 有

共同抑制,而对 IIa 类 HDAC 影响不大,只有伏立诺他抑制 HDAC6 的活性^[19],以上提示抑制 I 类和 IIb 类 HDAC 可能是治疗 AD 早期阶段认知功能缺陷的手段。

4 HDAC6 可能是 AD 的治疗靶点

目前,HDAC6 抑制剂被认为是潜在的治疗自身免疫性疾病、癌症及许多神经退行性疾病的药物^[20-22]。HDAC6 选择性抑制剂可以促进损伤后神经元的存活和再生^[23],此外 HDAC6 抑制剂没有明显的毒性作用,可能是神经系统疾病重要的药物靶点之一^[24]。

有研究发现在 AD 患者大脑皮质和海马中 HDAC6 活性明显增加^[14],这一发现与 AD 患者中神经元微管蛋白乙酰化减少一致^[25]。在 AD 中,GSK3 β 活性增加可诱导 HDAC6 异常^[18]。目前研究不仅支持 GSK3 激酶(包括 GSK3 α 和 GSK3 β)作为 AD 进展的关键节点^[26],同时也支持 GSK3 β 在调节细胞内运输的核心作用^[27]。

越来越多的证据提示,组蛋白低乙酰化和转录功能不全参与许多神经退行性疾病。用 I 类和 II 类 HDAC 抑制剂治疗,可改善这些缺陷和保护神经退行性病变^[28]。HDAC 抑制剂可诱导神经营养因子表达,I 类和 II 类 HDAC 抑制剂可通过抑制小胶质细胞活性而抑制神经炎症介质的分泌^[28]。在神经退行性疾病的动物模型,I 类和 II 类 HDAC 广谱抑制剂,展示了不同程度抑制神经元死亡和改善神经功能的作用^[28]。

5 结论

HDAC6 是 HDAC 家族中最重要的成员之一,具有去乙酰化酶活性和参与降解细胞内异常蛋白的功能。HDAC6 除了作用于组蛋白外,还可以作用于 α -微管蛋白、HSP90、抗氧化蛋白等。目前,HDAC6 与 AD 的关系尚不明确,但 HDAC6 参与调节 Tau 蛋白磷酸化、糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β)影响线粒体运输等有关的生化过程,提示 HDAC6 可能与 AD 的发生有关,是治疗 AD 的潜在靶点。

参 考 文 献

- [1] Dhakal BK, Mulvey MA. Uropathogenic Escherichia coli invades host cells via an HDAC6-modulated microtubule-dependent pathway. *J Biol Chem*, 2009, 284(1): 446-454.
- [2] Scroggins BT, Robzyk K, Wang D, et al. An acetylation site in the middle domain of Hsp90 regulates chaperone func-

- tion. *Mol Cell*, 2007, 25(1): 151-159.
- [3] Boyault C, Sadoul K, Pabion M, et al. HDAC6, at the crossroads between cytoskeleton and cell signaling by acetylation and ubiquitination. *Oncogene*, 2007, 26(37): 5468-5476.
- [4] Haggarty SJ, Koeller KM, Wong JC, et al. Domain-selective small-molecule inhibitor of histone deacetylase 6 (HDAC6)-mediated tubulin deacetylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(8): 4389-4394.
- [5] Haggarty SJ, Koeller KM, Wong JC, et al. Multidimensional chemical genetic analysis of diversity-oriented synthesis-derived deacetylase inhibitors using cell-based assays. *Chem Biol*, 2003, 10(5): 383-396.
- [6] Chen B, Petukhov PA, Jung M, et al. Chemistry and biology of mercaptoacetamides as novel histone deacetylase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(5): 1389-1392.
- [7] Itoh Y, Suzuki T, Miyata N. Isoform-selective histone deacetylase inhibitors. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(6): 529-544.
- [8] Kozikowski AP, Chen Y, Gaysin A, et al. Functional differences in epigenetic modulators-superiority of mercaptoacetamide-based histone deacetylase inhibitors relative to hydroxamates in cortical neuron neuroprotection studies. *J Med Chem*, 2007, 50(13): 3054-3061.
- [9] Kozikowski AP, Chen Y, Gaysin AM, et al. Chemistry, biology, and QSAR studies of substituted biaryl hydroxamates and mercaptoacetamides as HDAC inhibitors-nanomolar-potency inhibitors of pancreatic cancer cell growth. *Chem Med Chem*, 2008, 3(3): 487-501.
- [10] Itoh Y, Suzuki T, Kouketsu A, et al. Design, synthesis, structure-selectivity relationship, and effect on human cancer cells of a novel series of histone deacetylase 6-selective inhibitors. *J Med Chem*, 2007, 50(22): 5425-5438.
- [11] Suzuki T, Matsuura A, Kouketsu A, et al. Identification of a potent non-hydroxamate histone deacetylase inhibitor by mechanism-based drug design. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(2): 331-335.
- [12] Suzuki T. Explorative study on isoform-selective histone deacetylase inhibitors. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2009, 57(9): 897-906.
- [13] Butler KV, Kalin J, Brochier C, et al. Rational design and simple chemistry yield a superior, neuroprotective HDAC6 inhibitor, tubastatin A. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(31): 10842-10846.
- [14] Ding H, Dolan PJ, Johnson GV. Histone deacetylase 6 interacts with the microtubule-associated protein tau. *J Neurochem*, 2008, 106(5): 2119-2130.
- [15] Guthrie CR, Kraemer BC. Proteasome Inhibition Drives

- HDAC6-Dependent Recruitment of Tau to Aggresomes. *J Mol Neurosci*, 2011.
- [16] Perez M, Santa-Maria I, Gomez de Barreda E, et al. Tau--an inhibitor of deacetylase HDAC6 function. *J Neurochem*, 2009, 109(6): 1756-1766.
- [17] Chen S, Owens GC, Edelman DB. Dopamine inhibits mitochondrial motility in hippocampal neurons. *PLoS One*, 2008, 3(7): e2804.
- [18] Chen S, Owens GC, Makarenkova H, et al. HDAC6 regulates mitochondrial transport in hippocampal neurons. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10848.
- [19] Kilgore M, Miller CA, Fass DM, et al. Inhibitors of class I histone deacetylases reverse contextual memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(4): 870-880.
- [20] Minucci S, Pelicci PG. Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(1): 38-51.
- [21] Wang L, de Zoeten EF, Greene MI, et al. Immunomodulatory effects of deacetylase inhibitors: therapeutic targeting of FOXP3+ regulatory T cells. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(12): 969-981.
- [22] Kazantsev AG, Thompson LM. Therapeutic application of histone deacetylase inhibitors for central nervous system disorders. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(10): 854-868.
- [23] Riveccio MA, Brochier C, Willis DE, et al. HDAC6 is a target for protection and regeneration following injury in the nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(46): 19599-19604.
- [24] Witt O, Deubzer HE, Milde T, et al. HDAC family: What are the cancer relevant targets? *Cancer Lett*, 2009, 277(1): 8-21.
- [25] Hempen B, Brion JP. Reduction of acetylated alpha-tubulin immunoreactivity in neurofibrillary tangle-bearing neurons in Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1996, 55(9): 964-972.
- [26] Hooper C, Killick R, Lovestone S. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2008, 104(6): 1433-1439.
- [27] LaPointe NE, Morfini G, Pigino G, et al. The amino terminus of tau inhibits kinesin-dependent axonal transport: implications for filament toxicity. *J Neurosci Res*, 2009, 87(2): 440-451.
- [28] Chuang DM, Leng Y, Marinova Z, et al. Multiple roles of HDAC inhibition in neurodegenerative conditions. *Trends Neurosci*, 2009, 32(11): 591-601.

磁共振弥散张量成像技术在老年神经系统疾病的应用

龙吟 综述 孙中武 审校

安徽医科大学第一附属医院神经内科,安徽省合肥市 230022

摘要: 弥散张量成像技术(DTI)是一种新的磁共振成像技术,是目前在活体上无创定量测量脑白质纤维完整性的唯一方法。近年来,DTI技术也越来越多地被应用于老年神经系统疾病的研究中,如痴呆与认知功能损害、帕金森病、脑血管疾病、老年期抑郁等。本文就DTI技术在老年神经系统疾病的应用作一综述。

关键词: 弥散张量成像;痴呆;帕金森病;脑血管疾病;抑郁

随着社会人口的老龄化,脑血管疾病、痴呆、帕金森病、老年期抑郁等老年神经系统疾病发病率在不断上升,严重危害老年人的心身健康,给社会、家庭和个人带来沉重的负担。弥散张量成像

(diffusion tensor imaging, DTI)技术是一种新的磁共振脑功能成像技术,是目前在活体上无创定量测量脑白质纤维完整性的有效方法。它利用水分子在生物体中存在较强的各向异性弥散特性,对人体内

基金项目: 国家“973计划”项目子项目(2007CB512306);安徽省教育厅自然科学基金重点项目(KJ2011A170)

收稿日期: 2011-02-18; **修回日期:** 2011-05-16

作者简介: 龙吟(1986-),女,硕士研究生在读。主要从事老年神经病学研究。

通讯作者: 孙中武,男,教授,主任医师,医学博士,博士生导师。E-mail:sunzhwu@hotmail.com。