

gent (genipin) [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2001, 55: 538.

- [7] Chih-Shen Ko, Chun-Hsien Wu, Hsin-Ho Huang, et al. Genipin cross-linking of type II collagen-chondroitin sulfate-hyaluronan scaffold for articular cartilage therapy [J]. Journal of Medical and Biological Engineering, 2007, 27: 436.
- [8] Sundararaghavan HG, Monteiro GA, Lapin NA, et al. Genipin-induced changes in collagen gels: correlation of mechanical properties to fluorescence [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2008, 87(2): 308.
- [9] Ko CS, Huang JP, Huang CW, et al. Type II collagen-chondroitin sulfate-hyaluronan scaffold cross-linked by genipin for cartilage tissue engineering [J]. Journal of Bioscience and Bioengineering, 2009, 107: 177.
- [10] Ma L, Gao CY, Mao ZW, et al. Enhanced biological stability of collagen porous scaffolds by using amino acids as novel cross-linking bridges [J]. Biomaterials, 2004, 25: 2997.
- [11] Catherine P, Barnes, Charles W, et al. Cross-linking electrospun type II collagen tissue engineering scaffolds with carbodiimide in Ethanol [J]. Tissue Engineering, 2007, 13: 1593.
- [12] Pieter B, Jeroen S, Pieper T, et al. Cross-linked type I and type II collagenous matrices for the repair of full-thickness articular cartilage defects-A study in rabbits [J]. Biomaterials, 2003, 24: 3255.
- [13] Pieper JS, van der Kraan PM, Hafmans T, et al. Crosslinked

type II collagen matrices: preparation, characterization, and potential for cartilage engineering [J]. Biomaterials Vol, 2002, 23: 3183.

- [14] Wang SY, Hsieh CY, Wang DM, et al. Mass transfer characteristics of glutaraldehyde-crosslinked and epoxy-crosslinked collagen films [J]. Journal of Medical and Biological Engineering, 2003, 23: 165.
- [15] 但年华, 但卫华, 曾睿, 等. 环氧化合物及其在胶原改性中的应用 [J]. 材料导报, 2006, 20: 119.
- [16] Marinucci L, Lilli C, Guerra M, et al. Biocompatibility of collagen membranes crosslinked with glutaraldehyde or diphenylphosphorylazide: an in vitro study [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2003, 67: 504.
- [17] Young MJ, Yu BZ, Koob TJ, et al. A novel porous collagen scaffold around an implantable biosensor for improving biocompatibility. I. In vitro/in vivo stability of the scaffold and in vitro sensitivity of the glucose sensor with scaffold [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2007, 87: 136.
- [18] Koob TJ, Hernandez DJ. Material properties of NDGA polymerized collagen fibers: development of biologically-based tendon constructs [J]. Biomaterials, 2002, 23: 3.
- [19] Koob TJ, Daniel J, Hernandez Z. Mechanical and thermal properties of novel polymerized NDGA-gelatin hydrogels [J]. Biomaterials, 2003, 24: 1285.

(收稿日期: 2010-02-10 修回日期: 2010-03-10)

· 综 述 ·

阿尔茨海默病的磁共振成像诊断*

张启川, 张 冬[△]综述, 邹利光, 王文献 审校

(第三军医大学新桥医院放射科, 重庆 400037)

关键词: 阿尔茨海默病; 磁共振; 内侧颞叶

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.20.044

中图分类号: R749.16; R445.2

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)20-2792-04

阿尔茨海默病 (alzheimer's disease, AD) 是一种最常见的痴呆症, 占 50%~60%, 它是以进行性认知功能障碍和记忆损害为特征的神经退行性疾病。国内调查结果显示, 65 岁以上人群中, 10%~15% 有认知功能障碍, 而这些人中绝大部分是 AD 患者。随着中国人口的老年化, AD 患者逐渐增多, 因其带来巨大社会负担, 使 AD 已成为老年医学研究的一个热点。

AD 的特征性病理改变包括: 神经斑、神经元纤维缠结沉积和基底前脑胆碱神经元丢失。过去, 相关学者认为 AD 首先累及部位为海马, 近几年来, 多数学者认为内嗅区皮层才是 AD 最早受累部位。内嗅区皮层是神经元纤维缠结最初发生的地方, 并且缠结的密度与痴呆的严重程度成正相关^[1]。AD

早期症状出现后, 通过药物干预, 可明显延缓向痴呆转化的速率, 提高患者生存质量及自理能力^[2-3]。心理测验和量表检查在 AD 的诊断、疗效评估等方面均起着重要作用。但许多因素如: 测验或评定者的经验、测评时间和环境、被测评对象的配合程度及其文化程度等均影响测评的准确性^[4]。磁共振成像是中枢神经系统疾病诊断的较好手段之一, 不仅可以从形态学观察病变, 还能够对脑组织局部的功能状态进行评定, 在 AD 的诊断与鉴别诊断中起着越来越重要的作用。本文就 AD 的 MRI 诊断进展做一较全面的总结和阐述。

1 脑组织结构的 MRI 测量

许多研究表明对 AD 有诊断价值的脑组织结构测量包括

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30970799); 重庆市自然科学基金资助项目(CSTC, 2008BB5285)。△ 通讯作者, 电话: (023) 68755315; E-mail: hszhanged@163.com。

线性测量、体积测量等。过去的文献报道以海马萎缩的测量作为诊断指标,但由于与海马生理性萎缩存在很多重叠,故对个体的预测价值有限^[5]。目前,研究发现内嗅区皮层萎缩实际上要先于海马出现,因此,内嗅区皮层萎缩为更敏感的 AD 的早期预测指标^[6]。

1.1 线性测量 由于内侧颞叶(包括内嗅区皮层、海马、杏仁核等结构)在 AD 早期受累,并随病变发展而加重,因此,内侧颞叶萎缩程度的磁共振成像线性测量最有价值,是一种临床应用简单有效的测量方法^[7]。研究发现,海马的高度、侧脑室颞角的宽度及脉络膜裂的宽度等检测内侧颞叶的线性测量能鉴别轻度 AD 患者与健康人群。王蕊等^[8]研究发现在各项线性指标中,以右侧侧脑室颞角宽度的特异度最高,超过 90%;左侧海马宽度及左侧内嗅区皮层厚度的敏感度最高,超过 78%,以右侧侧脑室颞角宽度的准确度最高,为 82%。总的来说,内嗅区皮层厚度及侧脑室颞角宽度的测量对早期诊断 AD 具有标志性作用。

1.2 体积测量 近年来多项研究证实,磁共振体积测量法诊断 AD 较线性测量法更为敏感。Chetelat 等^[9]研究认为内侧颞叶轻微萎缩是 AD 早期特征性磁共振表现,其中海马及内嗅区皮层体积的萎缩可早出现于临床上痴呆症状,因此,两者可作为早期 AD 特异性和敏感性的诊断指标。王蕊等^[8]研究发现海马及内嗅区皮层体积在 AD 患者与正常老年对照组间有显著的差异,应用海马及内嗅区皮层磁共振体积测定使得对 AD 的诊断敏感度和准确度最高,分别为 87.5% 和 84.4% 及 90.6% 和 93.8%。虽然内嗅区皮层的准确度较高,但 Killiany 等^[10]认为内嗅区皮层与海马体积测量的磁共振成像诊断 AD 的敏感度与特异度差异不大,而且内嗅区皮层的精确界定较为困难。首先内嗅区皮层解剖变异较大,边界不能明确;其次是多种伪影的干扰,包括 Willis 环动脉和(或)鞍上池脑脊液的流动伪影,高度气化的岩骨产生的磁敏感伪影等,这些因素均会影响到内嗅区皮层测量的准确度,从而可能掩盖了海马与内嗅区皮层测量值间的真正差异。而海马的界定较为容易,也较为准确。因此,目前在 MRI 体积测量中仍然很大部分学者将海马测量用于早期 AD 的诊断。

2 脑铁含量的 MRI 测定

脑内铁沉积在 AD 发生、发展过程起着重要的作用,因此,通过脑内铁沉积的观察,在一定程度上可以活体估计 AD 老年斑的情况。MRI 是脑铁含量测定的较好手段。MRI 测量脑铁含量的主要方法有:(1)弛豫时间测量,常用的测量参数主要包括横向弛豫率 R_2 、 R_2^* 和 R_2' 。 R_2 为横向弛豫时间 T_2 的倒数,即 $R_2 = 1/T_2$ 。Bartzokis 等^[11]曾通过测定基底节区、丘脑区的 T_2 值变化来反应局部铁沉积。但这种测量方法结果不够准确,与尸检后的脑铁含量相关性不高。 R_2^* 为有效横向弛豫时间 T_2^* 的倒数,即 $R_2^* = 1/T_2^*$,该方法特异性不高,因为除组织铁导致的信号减低外,其他可以引起局部磁场不均匀的因素也会造成信号减低,影响测量结果。(2)铁的场强依赖性弛豫率(FDR)测量,该测量法必须是在高场和低场 MR 设备进行 2 次扫描,在 2 次检查中患者的移动,对一些体积小的区域特别是黑质、红核等影响较大,会造成检测结果的不准确。(3)磁场相关性(MFC),初步的结果提示 MFC 可用于脑铁含量的测定。但是 MFC 受水分子扩散影响较大,对于水肿组织的测量可能会出现偏差。上述测量方法均难以较好反应脑铁含量。(4)磁敏感加权成像(SWI),SWI 序列是利用各种物质磁化率的不同的成像技术,其基础是 T_2 加权梯度回波序列。

该序列分别采集了强度数据和相位数据,并在此基础上进行数据的后处理,可将处理后的相位信息叠加到强度信息上,形成最终的 SWI 图像,这个最终图像更强调了组织间磁敏感性的差异。Zhu 等^[12]对利用 SWI 成像测量了基底节区核团、小脑齿状核、额叶中的脑铁沉积量,并和 AD 的神经量表作了相关分析,结果表明 SWI 可以较好地反应脑铁沉积,并能较客观地评价 AD 的病情。

3 MRI 功能影像学在 AD 中的应用

AD 大脑局部病变早期常表现为血流及代谢活动改变,后期才有结构变化。脑功能 MRI 检查有助于观察 AD 患者主要的病理学特征——神经元丢失、神经元纤维缠结沉积、胆碱能耗竭、老年斑等,有助于理解 AD 的病理生理学机制。因此,脑功能影像学技术有望能反应 AD 的早期病理变化广义的功能性磁共振成像所指为血氧水平依赖磁共振成像(BOLD MRI)、灌注加权成像(PWI)、弥散加权成像(DWI)和弥散张量成像(DTI),以及磁共振波谱分析(MRS)、功能磁共振成像(fMRI)和化学位移成像(CSI)等。据相关研究表明,MRS、fMRI、DWI、DTI 对 AD 的早期诊断有重要意义。

3.1 MRS MRS 是一种利用核磁共振现象和化学位移作用,进行系列特定原子核及其化合物定量分析的方法。常用的观察指标有 N-乙酰天冬氨酸(NAA)、胆碱复合物(Cho)、肌醇(MI)、肌酸和磷酸肌酸(Cr)等。近年来研究发现^[13],额叶皮层和海马区为 AD 最突出的波谱改变,他们的波谱测值显示 NAA 明显降低。AD 患者海马区的 NAA/Cr 降低,MI/Cr 升高,NAA/MI 比值显著降低,与认知功能下降相关联。张桂青等^[14]研究认为 AD 患者额叶的 NAA/Cr 的降低与简明精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)评分和海马体积呈正相关,MI/Cr 的升高与 MMSE 评分和海马体积改变呈负相关,NAA 值可作为鉴别正常老化和病理性痴呆的一种有效手段,其下降程度随临床症状加重而更明显,这种改变与 MMSE 的分值相符。

3.2 DWI DWI 是一种对组织中水分子的微观运动敏感的技术。水分子的扩散能力与组织超微结构对其的限制作用有关。对于 AD 患者,在影像学能证实的海马体积减少前,甚至在功能磁共振成像检测出现异常前就能出现表现弥散系数的增高,因此,表现弥散系数可作为 AD 早期诊断有价值的指标。但扩散加权成像在 AD 早期诊断中的价值目前仍存在争议。目前国内相关文献报道甚少。

3.3 DTI DTI 是在常规 MRI 和扩散加权成像的基础上发展起来的一种新的磁共振成像技术,它主要用来观测组织中水分子的运动,可定量分析水分子在不同方向上扩散的各向异性,从而观察组织的细微结构,可以无创性地提供更多常规 MRI 不能提供的诸如人体组织微观结构、神经纤维走向及受损情况、膜渗透性以及温度方面的信息。近年来 DTI 这项技术被用于 AD 患者的脑部病变早期诊断的研究。DTI 可以通过测量脑组织内水分子扩散的程度和方向间接指明扩散屏障,如细胞膜、轴索的病变,可作为 AD 的早期影像学诊断方法。研究证实,在 AD 患者的早期阶段就可出现白质扩散张量成像的改变,并可被用于反映 AD 的病程。许多学者对于 DTI 用于 AD 研究主要在内侧颞叶、顶叶联合皮质区、扣带回、额叶、胼胝体膝部和压部等结构在 DTI 中也常常被选做研究对象。顶叶联合皮质则是高级认知功能的重要结构,可接受颞上回、额叶皮质和扣带回等部位的投射纤维,同时也可发出纤维到前额叶、颞叶皮质和扣带回等部位。胼胝体压部的纤维主要联系

颞叶及顶叶。上述各结构与 AD 的临床表现有着密切的关系。

Takahashi 等^[15]的研究表明,AD 患者与对照者相比,颞叶皮质,胼胝体后部和扣带回的扩散各向异性(fractional anisotropy,FA)分数明显下降,其下降的病理基础主要是灰质内神经元丢失造成 Wallerian 变性,组织学上表现的髓鞘脱失、轴索及树突减少。

有研究报道,AD 患者的海马结构、颞叶、扣带回后部、枕叶和顶叶脑白质的表观扩散系数(average diffusion coefficient,ADC)值明显高于对照组,但是王晖等^[16]研究证明 ADC 值与临床痴呆评分之间无明显相关性。ADC 值与额叶功能评定量表(frontal assessment battery,FAB)值的 Pearson 相关系数为 -0.271 , $P=0.311$,ADC 值与执行功能无相关关系。而额叶白质 FA 值越低,白质受损越严重,额叶执行功能越差。因此,提示在评估 AD 执行功能改变时,FA 值意义较大。

3.4 fMRI 随着 fMRI 技术的出现和在临床中的逐渐应用,关于 AD 的脑 fMRI 的相关研究被很多学者探讨研究,目的是希望能发现协助临床早期诊断 AD 的新方法。目前,相关文献报道^[17-18]学者们多数是通过 AD 患者和 AD 易感人群在视空间技能、语义记忆、角度鉴别、嗅觉功能障碍等方面进行 fMRI 相关研究。国内学者多数用 Stroop 色词任务对前额叶、扣带回、海马旁回、后顶叶与健康人群进行对比分析,李传明等^[19]研究认为 AD 存在选择性注意障碍,这些障碍可能与双侧前额叶额上回、额中回脑区功能障碍相关。Grossman 等^[20]对 11 例 AD 患者和 16 例健康老年人进行语义记忆测试的 fMRI 检查时发现,AD 患者左后外侧颞叶至顶叶皮质下部的激活下降,该研究表明后顶叶同样是一个明显激活的区域。

嗅觉功能在 AD 的早期就有明显的受损,嗅觉的 fMRI 就可能显示相应脑区病理改变后所致的功能异常,从而对 AD 的早期诊断提供一定指标。相对于记忆或认知功能障碍评价,嗅觉功能评价的优势在于其能在早期提供客观的行为学评分,而记忆或认知功能的受累稍晚。但是,嗅觉的 fMRI 研究甚少,国内文献几乎没有报道。相信随着研究的进展,嗅觉功能磁共振成像有望成为一种对 AD 的临床前期具有高敏感性的检查手段。

4 AD 的 MRI 分子成像

上述脑相关结构的 MRI 测量、脑铁含量测定及 MRI 功能成像,研究的是 AD 患者局部脑结构的体积改变或者功能变化,还必须结合神经心理量表等结果,方能对 AD 进行诊断和综合评价^[21-22],对 AD 并非特异诊断。如果从 AD 特征性病理改变着手,构建 MR 靶向显像剂以显示其特征性的病理改变,可有望实现无创、特异诊断 AD。因此,目前研究者们将注意力集中到 AD 的 MRI 分子显像研究方面。Higuchi 等^[23]合成了靶向 A β 的探针(FSB),用 ^{19}F and ^1H MRI 可以探测到 A β 的沉积。Sigurdsson 等^[24]合成了靶向 A β 的钆对比剂,将其应用于 AD 转基因小鼠,较好地显示了 A β 的沉积。尽管如此,由于造影剂需要剂量大,上述 MRI 分子探针尚不能应用于临床实验研究,还处于实验阶段。

参考文献:

[1] Carr DB, Goate A, Phil D, et al. Current concepts in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Am J Med*, 1997, 103(3):3.
 [2] Zhang ZX, Zahner GE, Roman GC, et al. Dementia subtypes in China: prevalence in Beijing, Xian, Shanghai, and

Chengdu[J]. *Arch Neurol*, 2005, 62:447.

[3] 谭纪萍, 张晓红, 王鲁宁. 阿尔茨海默病的流行病学研究概况[J]. *中华预防医学杂志*, 2005, 39(2):146.
 [4] Clark CM, Davatzikos C, Borthakur A, et al. Biomarkers for early detection of Alzheimer pathology[J]. *Neurosignals*, 2008, 16(1):11.
 [5] Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2006, 368(9533):387.
 [6] de Toledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M, et al. MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD[J]. *Neurobiol Aging*, 2004, 25(9):1197.
 [7] Saka E, Dogan EA, Topcuoglu MA, et al. Linear measures of temporal lobe atrophy on brain magnetic resonance imaging (MRI) but not visual rating of white matter changes can help discrimination of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD)[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2007, 44(2):141.
 [8] 王蕊, 李坤成, 刘树良, 等. MRI 线性测量与体积测量在 Alzheimer 病诊断中的比较研究[J]. *中华放射学杂志*, 2003, 37(5):389.
 [9] Chetelat G, Desgranges B, Landeau B, et al. Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2008, 131(1):60.
 [10] Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, et al. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD[J]. *Neurology*, 2002, 58(8):1188.
 [11] Bartzokis G, Sultzer D, Cummings J, et al. In vivo evaluation of brain iron in Alzheimer disease using magnetic resonance imaging[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57(1):47.
 [12] Zhu WZ, Zhong WD, Wang W, et al. Quantitative MR phase-corrected imaging to investigate increased brain iron deposition of patients with Alzheimer disease[J]. *Radiology*, 2009, 253(2):497.
 [13] Kantarci K, Jack CR, Xu YC, et al. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2000, 55(5):210.
 [14] 张桂青, 谢敬霞, 杜湘珂, 等. 阿尔茨海默病额叶的磁共振质子波谱研究[J]. *中国医学影像技术*, 2001, 17(6):513.
 [15] Takahashi S, Yonezawa H, Takahashi J, et al. Selective reduction of diffusion anisotropy in white matter of Alzheimer disease brains measured by 3.0 Tesla magnetic resonance imaging[J]. *Neurosci Lett*, 2002, 332(1):45.
 [16] 王珩, 唐荣华, 朱文珍, 等. 阿尔茨海默病额叶白质损害的 DTI 与临床执行功能的关系[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2009, 35(10):5896.
 [17] Schwartzman RJ. Reflex sympathetic dystrophy[J]. *Curr Opin Neurol Neurosurg*, 1993, 6:531.
 [18] Sieweke N, Birklein F, Riedl B, et al. Patterns of hyperalgesia in complex regional pain syndrome[J]. *Pain*, 1999, 80:171.

- [19] 李传明,王健,王新,等.阿尔茨海默病前额叶注意功能区 fMRI 定量研究[J].中国医学影像技术,2009,25(5):760.
- [20] Grossman M,Koenig P,Glosser G,et al. Neural basis for semantic memory difficulty in Alzheimer's disease;an fMRI study[J]. Brain,2003,126(Pt2):292.
- [21] Fayed N,Dávila J,Oliveros A,et al. Utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and its use as a predictor of conversion to probable dementia[J]. Acad Radiol,2008,15(9):1089.
- [22] McEvoy LK,Fennema-Notestine C,Roddey JC,et al. Alzheimer disease: quantitative structural neuroimaging

for detection and prediction of clinical and structural changes in mild cognitive impairment [J]. Radiology, 2009,251(1):195.

- [23] Higuchi M,Iwata N,Matsuba Y,et al. 19F and 1H MRI detection of amyloid beta plaques in vivo[J]. Nat Neurosci,2005,8(4):527.
- [24] Sigurdsson EM,Wadghiri YZ,Blind JA,et al. In vivo magnetic resonance imaging of amyloid plaques in mice with a non-toxic derivative[J]. Neurobiol Aging,2008,29(26):836.

(收稿日期:2010-05-07 修回日期:2010-07-02)

· 综 述 ·

钙结合蛋白与皮质发育不良*

黄敏综述,晏勇[△]审校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

关键词:皮质发育障碍;小清蛋白;钙视网膜结合蛋白;钙结合蛋白 D-28k;难治性癫痫

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.20.045

中图分类号:R742.8

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)20-2795-04

皮质发育不良(cortical dysplasia,CD)是各类脑发育畸形的总称,包括神经元异位(结节状异位、双皮质)、无脑回、巨脑回、多微脑回和脑穿通畸形、胼胝体发育不良或缺失等多种类型。其发病机制复杂,从胚胎期至成年期以前大脑发育过程中受到内外环境中有害因素的干扰或损害都可引起大脑皮质发育紊乱,临床以癫痫发作、发育迟缓、智力障碍等为主要表现^[1-3]。在儿童难治性癫痫(intractable epilepsy,IE)患者手术脑组织的病理检查中发现 CD 约占 40%,提示 CD 常见且和 IE 密切相关。近年的研究提示小清蛋白(parvalbumin,PV)、钙视网膜结合蛋白(calretinin,CR)、钙结合蛋白 D-28k(calbindin-D28k,CaBPD28k)可作为研究 CD 的层特异性标志物(layer-specific markers,LSMs),并特异地表达于 GABA(γ-aminobutyric acid,GABA)能中间神经元的亚群^[4]。而癫痫的发生和 GABA 能神经元的损伤密切相关,因此,最近研究 CD 及其所致 IE 的病理生理机制中,有关 PV、CR、CaBPD28k 的报道越来越多。本文就此方面的研究进展作一综述。

1 PV、CR 和 CaBPD28k 的生物学特性

钙结合蛋白(calcium binding protein,CaBP)是一组具有 E-F 手形(E-F hand)保守结构的酸性蛋白超家族,能与钙离子高选择地结合,以多拷贝形式存在于细胞内,该家族包括 Calbindin-D28k、Calretinin、Calpain、Calci-neurin 等 200 多种蛋白质,分激发型、缓冲剂型两大类。钙调蛋白是激发型蛋白的一种,能与钙离子结合后迅速扭转变形,进而结合靶分子以调节其活性;Calbindin-D 属于缓冲剂型,可参与细胞内钙离子浓度的调节。其中,PV、CR 和 CaBPD28k 是 3 种重要的钙结合蛋白,在中枢神经系统中表达丰富,并且在神经系统发育的不同阶段,其表达含量有所变化,具有多种重要的生理功能。

1.1 PV、CR 和 CaBPD28k 的结构特点 PV 是含有 6 段 α 螺

旋的小蛋白,其中 CD 和 EF4 段螺旋分别为 2 段环形的小肽连接,构成了螺旋-环-螺旋类型的超二级结构。2 个钙离子结合在环区,而环区两侧的螺旋间的相对取向类似于人手伸展开时相互垂直的拇指和食指,这样的超二级结构被称为 E-F 手形。CR 是一种在细胞内结合钙离子的蛋白,它的相对分子质量为 31.5×10^3 ,属于具有 E-F 手形模序的肌钙蛋白 C 超家族。CaBPD28k 首先从禽类肠道中分离出来,是存在于真核细胞胞浆的维生素 D 依赖性的可溶性钙结合蛋白,维生素 D 及其代谢产物可对其活性进行调节,它的相对分子质量为 28×10^3 ,由 261 个耐热酸性蛋白氨基酸残基组成多肽链,具有 E-F 手形,呈螺旋环状结构,由 6 个不同的螺旋状钙离子结合亚基组成单一球状蛋白^[5],是维持细胞正常生长发育所必需的蛋白质。

1.2 PV、CR 和 CaBPD28k 在人类大脑皮质中的表达 在胚胎发育的第 8~24 周,侧脑室周围的神经祖细胞经有丝分裂形成的神经元经过侧脑室壁向外移行,形成软膜下皮质板。随后产生的神经元迁移到前皮质板中将其分为表层的分子层和深部的皮质下板。后续产生的神经元陆续通过皮质下板和皮质板迁移到皮质第 I 层下,先发育成熟的神经元移行至皮质深部,后发育成熟的神经元移行至皮质浅层,从而形成 6 层皮质结构。这种移行方式称为“内侧外翻”模式。

在人类胚胎发育的第 21~25 周,大脑皮质中开始出现 CR 免疫阳性细胞,主要位于皮质 II、III 层,CR 免疫阳性细胞一般为双极、双束及卡扎尔(Cajal)星形细胞。PV 免疫阳性细胞在胚胎中出现的时间较晚,一般为 32~36 周,主要位于皮质深层。在成人皮质,PV 分布于除 I 层外的所有皮质层,主要位于第 IV 层,其层特异性不如 CR 明显。PV 免疫阳性细胞最具特征性的是大笼状或树枝状细胞。CaBPD28k 免疫阳性细胞