

国内亨丁顿舞蹈症治疗方法的研究进展

郝文丽¹, 林 佳^{2*}

¹华北理工大学基础医学院, 河北 唐山

²华北理工大学生命科学学院, 河北 唐山

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月31日

摘 要

亨丁顿舞蹈症是一种以常染色体显性遗传为特征的神经退行性疾病, 其临床表现主要表现为运动障碍、认知功能障碍以及精神障碍。早期科学家们对亨丁顿舞蹈症的致病机制进行了深入研究, 目前, 国内针对该病的治疗方法主要分为两大类。一类是技术治疗, 涵盖了神经细胞异种移植技术、超声技术联合微泡技术和中枢神经原位再生技术等。另一类是药物治疗, 包括表没食子儿茶素没食子酸酯、Deutetrabenazin药物、二甲双胍和GPR52受体反向激动剂等。尽管这些治疗方法目前仍处于早期实验阶段, 尚未广泛应用于临床治疗, 但它们为亨丁顿舞蹈症患者的康复带来了希望。本文旨在综述近年来国内在亨丁顿舞蹈症治疗方法研究方面取得的进展。

关键词

亨丁顿舞蹈症, 神经退行性疾病, 中枢神经原位再生技术, 二甲双胍, GPR52受体

Research Progress on Treatment Methods for Huntington's Disease in China

Wenli Hao¹, Jia Lin^{2*}

¹School of Basic Medical Sciences, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

²College of Life Sciences, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: Nov. 27th, 2024; accepted: Dec. 21st, 2024; published: Dec. 31st, 2024

Abstract

Huntington's disease is a neurodegenerative disease characterized by autosomal dominant inheritance. Its clinical manifestations are mainly manifested as movement disorders, cognitive

*通讯作者。

文章引用: 郝文丽, 林佳. 国内亨丁顿舞蹈症治疗方法的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 2429-2436.
DOI: 10.12677/jcpm.2024.34347

dysfunction and mental disorders. Early scientists conducted in-depth research on the pathogenic mechanism of Huntington's disease. At present, domestic treatment methods for the disease are mainly divided into two categories. The first category is technical treatment, which covers nerve cell xenograft technology, ultrasound technology combined with microbubble technology, and central nerve *in situ* regeneration technology. The other category is drug therapy, including epigallocatechin gallate, Deutetrabenazin drugs, metformin and GPR52 receptor inverse agonists. Although these treatments are still in the early experimental stages and have not yet been widely used in clinical treatment, they offer hope for the recovery of Huntington's chorea patients. This article aims to review the progress made in the research on treatment methods for Huntington's disease in recent years.

Keywords

Huntington's Disease, Neurodegenerative Disease, Central Nervous System Regeneration *in Situ*, Metformin, GPR52 Receptor

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 研究背景及相关概述

亨廷顿舞蹈症(Huntington's Disease, HD)是一种常染色体显性遗传的神经退行性疾病。该病的分子机制主要涉及亨廷顿基因(HTT)第一外显子中 CAG 三核苷酸序列的异常重复扩展, 导致亨廷顿蛋白(huntingtin)发生突变并产生毒性效应, 进而引发神经元功能障碍[1]。HD 的临床特征以舞蹈样不自主运动、言语障碍、认知功能减退、抑郁症状及自杀倾向为典型表现[2]。CAG 重复扩展遵循纯合显性遗传模式, 因此患者后代有 50%的几率继承致病基因并发展为疾病。亨廷顿舞蹈症的平均发病年龄通常在 40 至 50 岁之间[3]。鉴于大多数患者在明确自身携带 HD 致病基因之前, 已将该基因传递给下一代, 这成为 HD 持续存在的一个重要因素[4]。

根据当前科学研究, 亨廷顿舞蹈症(Huntington's disease, HD)的发病率与亨廷顿基因(CAG)重复序列的长度密切相关。CAG 重复序列的长度越长, 患者群体的平均发病率越高, 且发病年龄越早。研究显示, 欧美人群的 CAG 重复长度普遍高于亚非人群[5]。因此, 欧美地区人群的 HD 发病率相对较高[6]。亨廷顿蛋白是一种主要存在于神经元中的蛋白质, 其突变可导致特定神经元功能障碍。HD 主要影响的神经元是基底神经节中纹状体的 γ -氨基丁酸(GABA)能中间多棘神经元, 导致神经退行性改变, 并引发相应的临床症状[7]。迄今为止, HD 尚未有根治方法。然而, 随着现代医学研究的不断推进, HD 的研究领域已取得显著进展。本文旨在综合评述国内近年来 HD 治疗方法的研究成果。

2. 致病机制

自从亨廷顿舞蹈症首次被发现并记录下来, 已经过去了超过 150 年的时间。在这漫长的历史进程中, 科学家们一直在努力探索这种疾病的致病机制, 并试图揭开其神秘的面纱。然而, 尽管研究工作持续进行, 迄今为止, 科学家们尚未能够明确地识别出所有导致亨廷顿舞蹈症发生的致病因素。尽管如此, 研究者们已经确定了一些关键的研究主题, 这些主题为理解疾病的本质提供了重要的线索。这些研究主题包括但不限于多巴胺水平的紊乱, 神经炎症的参与, 线粒体功能的障碍, 以及谷氨酸兴奋性毒性等致病机制的假说。这些假说为未来的研究指明了方向, 并为开发潜在的治疗方法提供了理论基础。科学家们

希望通过进一步的研究, 能够揭示更多关于亨丁顿舞蹈症的致病因素, 最终找到有效的治疗手段, 为患者带来希望。

2.1. 多巴胺水平紊乱

多巴胺, 作为一种儿茶酚胺类神经递质, 广泛存在于神经组织及体液中, 是构成脑功能的物质基础[8]。研究揭示, 在亨丁顿舞蹈症(Huntington's disease, HD)患者的脑脊液中, 多巴胺浓度在疾病初期呈现上升趋势, 然而在疾病晚期及终末阶段, 多巴胺浓度则表现出下降现象。与此同时, HD 患者的非自主运动症状在疾病早期相对轻微, 但在疾病中晚期显著加剧, 至终末期又有所减轻。多巴胺浓度的波动与 HD 患者舞蹈样非自主运动的演变趋势基本一致, 因此研究推测多巴胺浓度的异常与 HD 患者的舞蹈样非自主运动之间存在密切关联。进一步的研究表明, 在 HD 病程中, 患者大脑尾状核和纹状体内的多巴胺水平发生改变, 同时纹状体中多巴胺 D1 和 D2 受体的结合能力亦发生相应变化, 导致多巴胺能神经元的丧失, 从而引发运动障碍[5]。这些发现为 HD 治疗策略的研究提供了理论基础。

2.2. 线粒体功能障碍

据相关研究指出, 亨廷顿舞蹈症(HD)患者存在代谢能量不足的问题, 这通常以体重减轻为临床表现, 并且这些变化往往在 HD 的典型临床症状显现之前的早期阶段即可观察到[9]。基于亨廷顿舞蹈症的临床表现, 研究者们通过对 HD 小鼠模型及 HD 患者淋巴母细胞的线粒体进行分析, 发现线粒体膜去极化现象, 且随着多聚谷氨酰胺重复序列长度的增加, 线粒体膜的破坏程度加剧[10]。线粒体作为细胞内能量产生的核心结构, 是细胞进行有氧呼吸的主要场所, 被誉为细胞的“动力工厂”, 同时也是真核生物氧化代谢的关键部位, 负责糖类、脂肪和氨基酸的最终氧化并释放能量。线粒体膜的破坏将直接影响三羧酸循环和氧化磷酸化等一系列在线粒体膜上进行的生化反应, 从而导致人体代谢能量的不足和体重减轻的症状。实验研究揭示, 在 HD 细胞中, 线粒体中某些电子传递链复合物蛋白的活性或蛋白表达水平降低, 进而影响了线粒体膜上的生化反应, 造成线粒体功能障碍。此外, 突变的亨廷顿蛋白还干扰了线粒体向神经元的树突、轴突和突触等高能量需求部位的前向和逆向转运, 导致突触退化和神经变性, 对线粒体功能产生严重影响[11]。

2.3. 神经炎症

在神经退行性疾病中, 神经炎症主要表现为中枢神经系统内小胶质细胞与星形胶质细胞的免疫反应激活, 导致炎症因子的持续释放, 进而引发神经炎症。这些细胞对神经元的损伤作出响应, 并通过吞噬机制清除死亡细胞及其他残骸[12][13]。现有研究证据表明, 在亨廷顿病(HD)的病程中, 活化的小胶质细胞与星形胶质细胞在脑组织中的积累逐渐增加, 从而促进了 HD 相关的神经炎症[14]-[16]。进一步的研究揭示, 突变的亨廷蛋白能够通过 NF- κ B 信号通路和 kyurenine 途径激活小胶质细胞与星形胶质细胞, 导致这些细胞在纹状体、球状苍白球及皮质区域内的聚集, 进而诱发神经炎症[17]。

2.4. 谷氨酸兴奋性毒性

兴奋性毒性是指特定离子在过度激活后, 引发细胞内离子平衡紊乱, 进而导致细胞死亡的现象。该现象的特征在于高浓度谷氨酸或其他兴奋性氨基酸在细胞外的累积, 造成谷氨酸受体的过度激活[18]。在亨丁顿舞蹈症的研究中, 有学者提出纹状体中间多棘神经元的神经退行性病变可能与突触中谷氨酸清除不足或谷氨酸释放过度有关, 从而导致突触间隙中谷氨酸浓度升高。这种谷氨酸浓度的升高会引发突触后膜上的谷氨酸受体持续兴奋, 导致受体信号的过度增强和表达, 进而产生舞蹈样非自主运动[6]。在众多谷氨酸受体中, N-甲基-d-天冬氨酸(NMDA)受体起着关键作用。谷氨酸过量引发的兴奋性毒性可促进

细胞外 Ca^{2+} 通过 NMDA 受体大量内流, 触发细胞内储存的 Ca^{2+} 释放, 导致胞浆游离 Ca^{2+} 浓度显著上升, 引发细胞膜去极化, 并激活细胞死亡途径, 最终导致神经元的退行性病变[19]。近期的实验研究通过向非人灵长类动物纹状体注射谷氨酸受体激动剂, 观察到中间多棘神经元的变性以及亨丁顿舞蹈症运动功能障碍, 从而验证了 NMDA 受体过度激活介导的兴奋性毒性与亨丁顿舞蹈症运动功能障碍之间的密切关联[20]。

3. 治疗方法

基于上述病理机制的指导, 我国科研人员在近年来对亨廷顿病(HD)的治疗策略已取得显著进展。本文将从技术治疗 HD 方法和药物治疗 HD 方法两个维度进行深入探讨, 旨在为读者提供更为全面的认识。

3.1. 技术治疗

3.1.1. 神经细胞异种移植技术——代替病变神经元

神经元异种移植, 亦称神经元替代疗法, 涉及将一物种的神经元植入另一物种体内。鉴于当前技术的局限性及细胞来源的稀缺性, 大多数异种移植实验主要集中在将猪的神经元植入人体。纹状体中, GABA 能的中间多棘神经元占神经元总数的 95%, 在亨丁顿舞蹈症(HD)中后期, 超过 90% 的此类神经元会退化[21][22]。因此, 该技术的研究重点在于替代 HD 患者纹状体中退化的中间多棘神经元, 以恢复其功能, 从而治疗 HD。这表明细胞替代疗法在治疗 HD 方面具有潜在的治疗价值。综合现有研究, 将人体神经干细胞移植至非人灵长类动物模型中, 可促进移植受体的存活和功能恢复, 并表达相关神经细胞因子, 显示出治疗神经损伤的潜力[23]。然而, 将非人灵长类动物的神经干细胞移植至人体的实验尚未进行, 存在诸多伦理问题, 需要进一步研究。此外, 该技术还面临若干局限性, 包括异种移植的细胞来源问题、异种移植免疫反应的程度以及移植物的存活率等。同时, 该技术操作复杂, 成本高昂, 临床应用受限。

3.1.2. 超声技术联合微泡(USMB)——冲破血脑屏障的限制

超声波本质上属于机械振动波的一种。超声波技术通过换能器将机械振动波的能量转换为热能, 进而作用于人体组织, 引发组织振动及生物效应, 以实现对人体内状况的观察。该技术已在临床领域得到广泛应用。尽管目前存在多种针对亨廷顿病(HD)的靶向药物, 但由于血脑屏障(BBB)的限制, 大多数药物难以穿透该屏障, 导致治疗效果不佳[24]。超声波技术提供了一种有效的解决方案。该技术能够非侵入性、可逆性地引导 BBB 的破坏, 有效提升药物在脑内的积累, 从而增强药物治疗效果。然而, 超声波技术在作用于生物组织或细胞时, 可能会产生热效应或非热效应, 这会对机体产生不良影响。为解决这一问题, 微泡(microbubble, MB)技术的应用显得尤为重要。微泡的存在能够降低这些效应的阈值, 减少高强度超声波引起的组织损伤风险。通过超声波技术和微泡技术的结合, 该治疗方法的安全性得到了显著提升。超声微泡(USMB)技术主要通过促进转胞吞作用和扩大细胞旁路途径等机制, 增加药物的外渗或摄取, 进而提高药物利用率。研究者利用脑源性神经营养因子的基因, 结合低频超声波开放 BBB 的策略, 实现了复合物的靶向递送至脑部[25]。研究发现, 小鼠脑内神经营养因子的过度表达导致聚谷氨酰胺扩张减少, 显著降低了谷氨酸兴奋性毒性, 控制了 NMDA 受体的表达, 改善了神经元的存活状况, 对 HD 的治疗效果显著[26]。

3.1.3. 中枢神经原位再生技术——将星形胶质细胞诱导为中间多棘神经元

中枢神经系统原位再生技术是基于大脑内源性神经胶质细胞所具有的自我分裂与再生潜能, 通过引入神经转录因子或采用其他技术手段, 实现神经胶质细胞在原位向功能性神经元的转化。该技术由我国暨南大学的研究团队于 2022 年开发, 代表了全球在该领域的创新突破。内源性胶质细胞指的是利用患者

自身的胶质细胞资源,以促进功能性神经元的生成,从而规避了外源性胶质细胞资源短缺、移植过程中的不稳定性以及潜在的自身免疫排斥反应等难题。在亨廷顿舞蹈症(HD)的治疗中,中枢神经系统原位再生技术能够将星形胶质细胞转化为纹状体内的中间多棘神经元,使其承担起正常中间多棘神经元的功能,从而延缓神经元的退化。在 HD 模型小鼠的研究中, NeuroD1 和 Dlx2 两种转录因子的过度表达被证实能够促进上述分化过程的完成。此外,这些再生的中间多棘神经元不仅展现出良好的电生理特性,其轴突亦能延伸至远端大脑皮层区域,有助于恢复大脑皮层的正常功能。更值得关注的是,这些在大脑内原位再生的中间多棘神经元能够部分逆转 HD 模型小鼠纹状体的萎缩,改善其运动功能,并显著延长其生存期,减缓 HD 的疾病进程[27]。然而,该技术尚处于起步阶段,距离临床应用尚需时日。例如,神经再生效率的提升、转化因子的有效传递等关键问题仍需深入研究。

3.2. 药物治疗

3.2.1. EGCG——抑制亨丁顿蛋白质聚集及错误折叠

表没食子儿茶素没食子酸酯(Epigallocatechin gallate, EGCG)属于儿茶素类化合物,是绿茶多酚的主要组成成分,并被认为是茶多酚中最有效的活性成分,通常仅存在于绿茶中[28]。通过体外实验,研究者们发现 EGCG 对 HTT 蛋白错误折叠及寡聚体生成具有显著的抑制作用,且该干预作用发生在 HTT 蛋白聚集过程的早期阶段。进一步的体内实验结果表明,EGCG 不仅能够显著抑制 HD 酵母模型中 HTT 蛋白的聚集和细胞毒性,还能促进 HD 转基因果蝇运动功能的提升[29]。由此可见,EGCG 的抑制作用能够在亨廷顿病(HD)的致病机制的初级阶段进行有效控制,从阻止亨丁顿蛋白错误折叠开始,避免纹状体中中间多棘神经元的死亡,从而预防舞蹈样不自主运动等 HD 临床表现的出现,并能有效改善 HD 患者的运动功能。与中间多棘神经元的原位再生、神经干细胞异种移植等技术相比,EGCG 不仅简化了治疗程序,缩短了治疗时间,还减轻了患者的经济负担。除了 EGCG,研究者们还发现同为儿茶素类的表儿茶素没食子酸酯(ECG)也具有类似的抑制作用。因此,科学家们对茶多酚类化合物的分子结构进行了深入研究,发现其具有抑制淀粉样蛋白聚集的优势基团和结构,并展现出良好的生物相容性以及抗氧化、抗淀粉样纤维等生理功能活性[30]。研究结果表明,茶多酚类化合物的结构是其发挥治疗 HD 效果的关键因素。

3.2.2. Deutetrabenazine 药物——调节多巴胺水平

Deutetrabenazine (DTBZ)是一种针对囊泡单胺转运蛋白 2 (VMAT2)的抑制剂。研究揭示,DTBZ 通过抑制 VMAT2,能够降低突触间隙中多巴胺的储存量,并促进多巴胺的分解,从而减少多巴胺对突触后膜的持续性刺激[31]。在先前阐述的病理机制中,多巴胺水平的波动与亨廷顿舞蹈症(HD)患者不自主运动的改变相一致。因此,DTBZ 通过调节多巴胺水平,亦可调节 HD 患者运动功能障碍的程度。在 DTBZ 问世之前,丁苯那嗪(tetrabenazine, TBZ)一直是治疗 HD 的常用药物,并已在临床治疗中得到广泛应用。TBZ 能够选择性地与中枢神经系统中的 VMAT2 结合并抑制其功能,减少单胺类物质的囊泡摄取,进而耗尽大脑神经末梢的多巴胺,抑制肌肉的持续性兴奋。DTBZ 作为 TBZ 的氘取代物[32],通过氢原子替换为氘原子,科学家们发现这不仅保持了药理活性,而且能够延长药物的半衰期,减少给药频率并降低副作用[33]。因此,相较于 TBZ,DTBZ 展现出更优的治疗效果。

3.2.3. 二甲双胍——激活 AMPK 信号通路

二甲双胍作为 2 型糖尿病治疗的一线药物,具有广泛的临床应用价值[34]。近期研究揭示了其在亨廷顿病(HD)治疗中的潜在作用。AMP 活化蛋白激酶(AMPK)信号通路是真核细胞中感知能量状态的关键信号传导途径,负责调节包括线粒体在内的细胞器和代谢物质的能量代谢,以保持细胞能量平衡[35]。二甲双胍能够激活纹状体中的 AMPK 信号通路,发挥神经保护作用,延长亨廷顿病转基因小鼠的生存期。此

外, 研究指出二甲双胍通过激活 AMPK 信号通路, 能够抑制 NF- κ B 信号通路及促炎细胞因子的表达, 显著降低神经炎症水平[36], 进而减少大脑皮层中被激活的小胶质细胞和星形胶质细胞的积累, 缓解 HD 的病理进程。然而, 二甲双胍的使用需谨慎, 不当剂量可能导致负面效应。其作用靶点尚不明确, 需要进一步的深入研究。

3.2.4. GPR52 受体反向激动剂——抑制多巴胺受体和谷氨酸受体的活性

G 蛋白偶联受体 52 (GPR52) 属于孤儿 G 蛋白偶联受体家族, 其表达主要局限于中枢神经系统, 尤其是在纹状体和大脑皮层区域[37]。值得注意的是, 亨廷顿病(HD)患者大脑中主要受损的区域正是纹状体和大脑皮质。G 蛋白作为信号转导途径中的核心组分, 其激活形式之一, 即 Gs 蛋白, 能够通过激活腺苷酸环化酶(AC)来促进环磷酸腺苷(cAMP)的合成。GPR52 的主要生物学功能在于调节多巴胺 D2 受体的活性, 并通过促进神经细胞内 cAMP 的累积来激活多巴胺 D1 受体和 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体[38]。多巴胺 D1 和 D2 受体的表达不稳定被认为是导致舞蹈样不自主运动的关键因素。此外, 谷氨酸的兴奋性毒性效应, 即通过过度激活 NMDA 受体导致机体持续兴奋状态, 是 HD 患者运动功能障碍的主要成因。因此, GPR52 在 HD 的病理进程中扮演了加速器的角色。基于此, 科研人员致力于开发 GPR52 受体的反向激动剂。实验研究显示, GPR52 受体的反向激动剂能够通过抑制神经细胞内 cAMP 的累积, 从而抑制 HD 相关受体的过度表达, 并降低突变型亨廷顿蛋白(mHTT)的水平, 同时在 HD 小鼠模型中展现出治疗相关症状的潜力[39]。

4. 结语

尽管亨廷顿舞蹈症(Huntington's disease, HD)通常被认为是一种罕见疾病, 尤其在中国, 其发病率相对较低, 导致公众对该疾病的关注度不高。然而, 无论疾病之罕见, 我们应以平等的视角审视之。每个亨廷顿舞蹈症病例背后, 均蕴含着患者无尽的痛苦与抗争。亨廷顿舞蹈症患者会经历持续不断的、无法自控的肌肉抽动, 这些抽动甚至可能伴随他们直至生命终结。对于患者而言, 身体上的疼痛或许尚可承受, 但缺乏有效治疗手段所带来的绝望感可能更为沉重。令人忧虑的是, 目前青少年亨廷顿舞蹈症患者数量正逐渐上升, 且发病年龄趋于年轻化, 这预示着他们将面临更长时间的病痛折磨。

然而, 前辈科学家对亨廷顿舞蹈症致病机制的持续研究, 为后续研究者在治疗策略的探索上提供了宝贵的指导。通过审视和整理近年来国内关于亨廷顿舞蹈症治疗策略的研究文献, 可以发现无论是在技术层面还是药物开发方面, 均取得了显著进展。尽管这些治疗策略可能仍存在一些未解决的问题, 需要进一步的深入研究与完善, 但这些进展已标志着我们在抗击亨廷顿舞蹈症的征途上迈出了关键性的一步。

早期国内关于亨廷顿舞蹈症的研究文献主要聚焦于致病机制的探讨, 但现今, 越来越多的治疗策略不仅具有较高的可行性, 而且在治疗效果上也实现了显著的提升。这些新治疗策略的出现, 为全中国乃至全球的亨廷顿舞蹈症患者带来了新的希望, 让他们看到了继续生存的可能。

参考文献

- [1] 周维军, 郭妍, 任立霞, 等. 亨廷顿舞蹈症治疗药物研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 32(6): 476-480.
- [2] 安平, 鲁伯垠. 亨廷顿舞蹈症研究现状[J]. 中国细胞生物学学报, 2018, 40(10): 1621-1632.
- [3] 毕瑞明, 付加芳. 亨廷顿舞蹈症家系的调查[J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(8): 118+60.
- [4] Harris, G.J., Aylward, E.H., Peyser, C.E., Pearson, G.D., Brandt, J., Roberts-Twillie, J.V., *et al.* (1996) Single Photon Emission Computed Tomographic Blood Flow and Magnetic Resonance Volume Imaging of Basal Ganglia in Huntington's Disease. *Archives of Neurology*, 53, 316-324. <https://doi.org/10.1001/archneur.1996.00550040044013>
- [5] 刘畅, 吕晓菁, 郑秀玉, 等. 亨廷顿舞蹈症发病机制的研究进展[J]. 生物技术通讯, 2008, 19(4): 619-622.
- [6] Jiang, A., Handley, R.R., Lehnert, K. and Snell, R.G. (2023) From Pathogenesis to Therapeutics: A Review of 150 Years

- of Huntington's Disease Research. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 13021. <https://doi.org/10.3390/ijms241613021>
- [7] 李永丰, 李宁娆, 吴宇蔚. 多巴胺神经元在抑郁症动物模型中的适应性改变研究现状与展望[J]. 解剖学研究, 2024, 46(3): 272-277.
 - [8] 胡桂花, 吴雪红, 叶秀兰. 中枢神经递质 DA、5-HT、NE 水平与首发抑郁障碍患者疗效的关系[J]. 医学理论与实践, 2024, 37(12): 2097-2099.
 - [9] Roos, R.A. (2010) Huntington's Disease: A Clinical Review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **5**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-40>
 - [10] 周娟平, 苏刚, 陈丽霞, 等. 线粒体相关内质网膜在神经退行性疾病中的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2020, 42(8): 1465-1471.
 - [11] 秦思月, 高举, 王兴龙, 等. 神经退行性疾病中线粒体动态变化研究进展[J]. 中国科学·生命科学, 2018, 48(11): 1197-1208.
 - [12] 邱奥望, 刘展, 郭军, 等. 神经炎症与神经退行性疾病的关系[J]. 生理科学进展, 2011, 42(5): 353-358.
 - [13] 单凯悦, 董瑞, 张高峰, 等. 小胶质细胞及其外泌体在中枢神经退行性疾病中的研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2023, 42(2): 219-224.
 - [14] Kassubek, J., Henkel, K., Kramer, B., et al. (2004) Topography of Cerebral Atrophy in Early Huntington's Disease: A Voxel Based Morphometric MRL Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **75**, 213-220.
 - [15] Hobbs, N.Z., Barnes, J., Frost, C., Henley, S.M.D., Wild, E.J., Macdonald, K., et al. (2010) Onset and Progression of Pathologic Atrophy in Huntington Disease: A Longitudinal MR Imaging Study. *American Journal of Neuroradiology*, **31**, 1036-1041. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a2018>
 - [16] Pagano, G., Niccolini, F. and Politis, M. (2016) Current Status of PET Imaging in Huntington's Disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **43**, 1171-1182. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3324-6>
 - [17] Loane, D.J. and Kumar, A. (2016) Microglia in the TBI Brain: The Good, the Bad, and the Dysregulated. *Experimental Neurology*, **275**, 316-327. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.08.018>
 - [18] 卢仁睿, 张莉, 王慧慧, 等. 桃叶珊瑚苷对谷氨酸诱导的兴奋性神经毒性的抑制作用研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(24): 3197-3203.
 - [19] 庄泽锐, 刘明发, 骆健明, 等. 抑制星形胶质细胞丝裂原活化蛋白激酶 14 减轻谷氨酸兴奋性毒性神经元损伤的机制[J]. 中华创伤杂志, 2021, 37(9): 833-840.
 - [20] 李蓉, 刘露, 朱夕陈, 等. 洛伐他汀调节 NMDA 受体功能减缓 NMDA 兴奋性毒性损害[J]. 南京医科大学学报·自然科学版, 2023, 43(4): 468-474.
 - [21] Albin, R.L., Young, A.B. and Penney, J.B. (1989) The Functional Anatomy of Basal Ganglia Disorders. *Trends in Neurosciences*, **12**, 366-375. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(89\)90074-x](https://doi.org/10.1016/0166-2236(89)90074-x)
 - [22] Plotkin, J.L. and Surmeier, D.J. (2015) Corticostriatal Synaptic Adaptations in Huntington's Disease. *Current Opinion in Neurobiology*, **33**, 53-62. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.01.020>
 - [23] 张青, 周翠冰, 戴一凡, 等. 神经细胞异种移植的研究进展[J]. 器官移植, 2017, 8(4): 328-332.
 - [24] 张一平, 陈芸, 郑婷婷. 超声技术应用于帕金森病的研究进展[J]. 中国现代医生, 2023, 61(4): 104-107.
 - [25] 徐梦颖, 邱颐. 脑源性神经营养因子在神经退行性疾病中的作用[J]. 内蒙古医学杂志, 2021, 53(5): 550-554.
 - [26] 徐艳艳, 梅紫薇, 任雅君, 等. 超声技术应用于脑疾病治疗的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(1): 16-21.
 - [27] 王青松, 李雯, 雷文亮, 等. 中枢神经原位再生技术及其治疗前景[J]. 中国科学·生命科学, 2022, 52(10): 1426-1445.
 - [28] Tenore, G., Daglia, M., Ciampaglia, R. and Novellino, E. (2015) Exploring the Nutraceutical Potential of Polyphenols from Black, Green and White Tea Infusions—An Overview. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, **16**, 265-271. <https://doi.org/10.2174/1389201016666150118133604>
 - [29] 张静, 黄建安, 刘仲华. 茶叶功能成分抑制蛋白质聚集及错误折叠疾病的研究进展[J]. 食品科学, 2017, 38(13): 277-284.
 - [30] Lu, J.K., Hao, L.M., Tao, R.Y., et al. (2015) Antioxidant Activity of Green Tea Polyphenols and Theaflavins of Varied Purities. *Journal of Food Science*, **36**, 17-21.
 - [31] 高广花, 王海学. 氘代药物 Austedo (Deutetrabenazine)的研发案例分析[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(18): 2159-2165.
 - [32] 王如意, 范晶菁, 李洪林, 等. 丁苯那嗪调节 TH 和突触囊泡转运改善 HD 的机制研究[J]. 华东理工大学学报(自

- 然科学版), 2023, 49(2): 211-219.
- [33] 杨君义, 张立菊. 治疗亨廷顿舞蹈症和迟发性运动障碍新药: Deutetrabenazine [J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(3): 140-143.
- [34] Inzucchi, S.E., Bergenstal, R.M., Buse, J.B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., *et al.* (2014) Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, **38**, 140-149. <https://doi.org/10.2337/dc14-2441>
- [35] 吴濂章, 杨瑾, 王净, 等. 二甲双胍调节 AMPK/TGF- β 1 信号通路对百草枯中毒大鼠肺纤维化的保护作用[J]. 贵州医药, 2024, 48(1): 21-26.
- [36] 李喆, 张振坤, 李亚, 等. 二甲双胍在神经退行性疾病预防和治疗中的研究进展[J]. 郑州大学学报·医学版, 2021, 56(2): 204-210.
- [37] 沈冬杭, 李鑫, 郭世猛, 等. α -亚甲基- γ -丁内酯类 GPR52 拮抗剂的设计与合成研究[J]. 有机化学, 2023, 43(11): 3916-3929.
- [38] 郑璐, 侯景轩, 郝帅帅, 等. GPR52——治疗神经系统疾病的新靶点[J]. 化学通报, 2022, 85(3): 303-308.
- [39] 隋宁, 张子伟, 胡丹丹. 基于细胞内第二信使 cAMP 的检测评估化合物对多巴胺靶点的活性影响[J]. 临床研究, 2023, 31(6): 4-9.