



阴虚动风证帕金森病异动症模型大鼠的氧化应激反应及复方地黄方的干预作用

滕龙, 洪芳, 何建成*

(上海中医药大学, 上海 201203)

【摘要】 目的 探讨阴虚动风证帕金森病异动症(LID)大鼠氧化应激反应及复方地黄方的干预作用。方法 采用6-羟基多巴胺(6-OHDA)偏侧损毁黑质制备帕金森病大鼠模型,进一步腹腔注射左旋多巴+苄丝肼(50 mg/kg左旋多巴和12.5 mg/kg苄丝肼)制备阴虚动风证帕金森病LID大鼠模型,并随机分为LID组、复方地黄方组,另取正常对照组、假手术组大鼠。每组6只。分别在4周、6周后进行神经行为学检测后,取纹状体,应用比色法分别测定各组大鼠纹状体内SOD、MDA、GSH、GSH-Px的含量。结果 阴虚动风证帕金森病LID模型组大鼠纹状体内SOD、GSH、GSH-Px的含量均明显的减少,MDA的含量呈增加的趋势;而复方地黄方组大鼠纹状体内SOD、GSH、GSH-Px的含量均呈现增加的趋势,且随治疗时间的延长增加趋势更明显,MDA的含量呈现减少的趋势,且随治疗时间的延长减少的趋势更明显。结论 复方地黄方较好地改善阴虚动风证LID大鼠的氧化应激反应,复方地黄方干预LID模型大鼠可能是通过清除自由基,减轻对细胞的损伤从而缓解帕金森病LID的症状。

【关键词】 帕金森病;阴虚动风证;异动症;复方地黄方;氧化应激;大鼠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2015) 01-0025-05

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2015.01.005

Oxidative stress in the rat models of Parkinson's disease dyskinesia with Yin deficiency stirring wind pattern, and the interventional effect of compound formula Rehmannia on the disease condition

TENG Long, HONG Fang, HE Jian-cheng

(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

【Abstract】 Objective To explore the oxidative stress in Parkinson's disease dyskinesia with Yin deficiency stirring wind pattern, and the interventional effect of compound formula rehmannia on the disease condition. **Methods** One hundred and twenty healthy male SD rats (body weight 180 - 200 g) were randomly divided into four groups: the control group, sham-operated group, model group, and Rehm group. The rat model with Parkinson's disease (PD) was established by injection of 6-hydroxyl dopamine to destroy the substantia nigra using the brain stereotaxic apparatus. Dyskinesia was induced in the PD rats by injection of levodopa into the brain. The dyskinesia PD model rats received intraperitoneal injection of levodopamine 50 mg/kg and benserazide 12.5 mg/kg for 2 weeks to induce Yin deficiency stirring wind pattern. The rats of Rehm group were given gastric gavage of compound formula rehmannia 2 mL/kg once a day for 4 weeks or 6 weeks. At the end of experiment (4 weeks and 6 weeks), neurobehavioral examination was performed, and the contents of SOD, MDA, GSH, and GSH-Px in the striatum tissue were assessed by colorimetry. **Results** In the LID group, the contents of SOD, GSH, GSH-Px in the striatum tissue were significantly lower than those in the normal control group and

【基金项目】 国家自然科学基金(30973722);上海市科技支撑中药新药研究与开发项目(F50102);上海市卫生局中医药科研基金(2012J009A);基础医学院攀登计划。

【作者简介】 滕龙(1985-),男,硕士研究生,从事中医证候及心脑血管疾病的基础与临床研究。E-mail: 18801615931@126.com。

【通讯作者】 何建成(1966-),男,教授,博士生导师,主要从事中医四诊、证候及心脑血管疾病的基础与临床研究。E-mail: hjc8163@163.com。

sham-operated group, and the malondialdehyde (MDA) content showed an increasing trend. In the compound rehmannia prescription group, the concentrations of SOD, GSH, GSH-Px in the striatum tissue showed an increasing trend, even more obvious along with the time course, and the malondialdehyde (MDA) content showed a decreasing trend, also even more obvious along with the time course. **Conclusions** The compound rehmannia prescription can improve the oxidative stress in rat models of Parkinson's disease dyskinesia with Yin deficiency stirring wind pattern. The interventional effect of compound rehmannia prescription may be mediated by scavenging free radicals and reducing the damage to the cells, thus, to alleviate the symptoms of Parkinson's disease dyskinesia.

【Key words】 Parkinson's disease; Dyskinesia; Yin deficiency stirring wind pattern; Rat

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 及异动症 (levodopa-induced dyskinesia, LID) 的发病机制, 迄今仍不够明确。但已有足够的研究表明, 氧化应激在 PD 及 LID 的发病中占有重要地位^[1-2]。本研究在前期研究的基础上, 通过成功制备阴虚动风证 LID 大鼠模型, 检测各实验组大鼠脑内氧化应激指标, 并用复方地黄方进行了干预治疗。

1 材料与方

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SPF 级 SD 雄性大鼠, 体重 180 ~ 200 g, 120 只, 来源于上海中医药大学实验动物中心【SCXK(沪)2012-0002】。动物饲养在上海中医药大学实验动物中心, 恒温(23 ± 2℃), 相对湿度 60% ~ 65%, 动物摄食、饮水及活动自由。无菌手术在上海中医药大学实验动物中心进行【SYXK(沪)2014-0008】, 并按实验动物使用的 3R 原则给予人道的关怀。

1.1.2 主要药物

左旋多巴干粉、苄丝肼、6-羟基多巴胺 (6-hydroxydopamine, 6-OHDA)、阿扑吗啡 (apomorphine, APO)、抗坏血酸 (均为 Sigma 公司产品, 美国); 戊巴比妥钠 (上海中西药业股份有限公司产品, 中国)。复方地黄方: 熟地黄、丹参、白芍、全蝎、珍珠母等组成。按既定工艺煎煮成汤药, 浓度为 5.18 g/mL, 由上海雷允上药材有限公司代加工。标准体重大鼠每日用量计算公式为 $DB = DA \times KB / KA$ (DA: 标准体重成人每日用量; KB: 大鼠剂量折算系数(7); KA: 成人剂量折算系数(388)), 即大鼠每日用量 $DB = DA \times 7 / 388$ 。

1.1.3 主要试剂

超氧化物歧化酶 (SOD) 试剂盒 (批号: 20121102); 丙二醛 (MDA) 试剂盒 (批号: 20121029)、还原型谷胱甘肽 (GSH) 试剂盒 (批号: 20121026)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 试剂盒

(批号: 20121011)、考马斯亮蓝蛋白测定试剂盒 (批号: 20121026), 以上均为南京建成生物工程研究所产品。

1.1.4 主要仪器

大鼠脑立体定位仪: RWD-68003 型, 深圳瑞沃德生命科技有限公司; 微量进样器 (5 μL): 上海第三分析仪器厂; 分析天平: Sartorius Analytic, 910324; 722 型光栅分光光度计, 上海精密科学仪器有限公司; 电热恒温水浴箱, 上海跃进医疗器械厂; DL-50RC 型离心机, 上海中科生物医学高科技开发有限公司; 移液器, Eppendorf 公司; 离心管, 上海青阳公司。

1.2 阴虚动风证帕金森病 LID 大鼠模型制备

术前按常规进行行为测试, 确认大鼠无异常旋转行为后, 用 3% 戊巴比妥钠 50 mg/kg 腹腔注射麻醉。待大鼠完全麻醉后, 头部去毛, 暴露头部皮肤, 将其正确固定在大鼠脑立体定位仪上, 用苯扎溴铵 (商品名: 新洁尔灭) 在大鼠颅顶部手术区域常规消毒。然后在无菌条件下沿正中中线切开大鼠颅顶皮肤, 剥离骨膜, 暴露前囟和后囟, 保证大鼠前囟和后囟在同一水平线上。根据包新民等^[3]编著的大鼠脑立体定位图谱, 以前囟为准, 确定右侧黑质二点坐标: ①前囟后 5.2 mm, 正中右侧 1.0 mm, 硬膜下 9.0 mm; ②前囟后 5.2 mm, 正中右侧 2.5 mm, 硬膜下 8.5 mm。用颅骨钻于手术要求部位小心钻开颅骨, 用 5 μL 微量进样器将 6-OHDA (溶于含 0.2% 维生素 C 的生理盐水中, 即称量药品抗坏血酸 0.001 g, 溶于生理盐水 0.5 mL 中) 先后分别注入 (以 1.0 mm/min 速度缓慢进针, 注射速度为 1 μL/min) 右侧黑质二点处, 每孔 3 μL, 注射完毕后留针 5 min, 然后以 1.0 mm/min 速度缓慢退针。手术完成后, 用医用明胶海绵填塞颅骨孔, 缝合切口处皮肤, 肌肉注射庆大霉素 7d, 待动物苏醒后放回饲养笼中饲养。假手术组只注射 0.2% 维生素 C 的生理盐水, 正常对照组只捆绑动物, 不作任何处理。

造模 10 d 后,以腹腔注射 APO 0.5 mg/kg 诱发大鼠向一侧旋转,记录开始旋转至 30 min 内的旋转圈数,以旋转圈数平均每分钟大于 7 次者为合格的 PD 模型^[4-5]。

在成功制备 PD 模型大鼠的基础上,给予腹腔注射左旋多巴 + 苄丝肼(50 mg/kg 左旋多巴和 12.5 mg/kg 苄丝肼,即左旋多巴和苄丝肼溶于含 0.05% 的乙醇和 0.1% 的抗坏血酸的注射用水中,配成 10 mg/mL),每日两次,连续 2 周。正常对照组、假手术组给予腹腔注射等量的含 0.05% 的乙醇和 0.1% 的抗坏血酸的注射用水,每日两次,连续 2 周。2 周后用 APO 诱发动动物,具有典型 AIM(AIM 评分大于 20 分)表现,且 APO 诱导大鼠对侧旋转圈数增加者,为阴虚动风证 LID 模型^[6-7]。

1.3 分组及给药

1.3.1 分组方法

采用区层随机法,将 LID 模型大鼠随机分为 4 组:LID 模型 4 周、6 周组、复方地黄方 4 周、6 周组,每组各 6 只。另取正常对照 4 周、6 周组、假手术 4 周、6 周组,每组各 6 只。

1.3.2 给药方法

LID 模型组大鼠在腹腔注射左旋多巴 + 苄丝肼(50 mg/kg 左旋多巴和 12.5 mg/mL 苄丝肼)的基础上给予生理盐水灌胃;复方地黄方组大鼠在腹腔注射左旋多巴 + 苄丝肼的基础上给予中药复方地黄方灌胃;正常对照组、假手术组给予腹腔注射等量的含 0.05% 的乙醇和 0.1% 的抗坏血酸的注射用水的基础上给予生理盐水灌胃。每次每鼠灌胃量为 2 mL,每日 1 次,分别连续用药 4 周、6 周。

1.4 实验检测指标及检测方法

1.4.1 取材

每组大鼠进行最后一次行为学检测后,按 3% 戊巴比妥钠进行麻醉,迅速开颅取脑,在冰上小心分离纹状体并称重,分别置于事先准备好的冻存管中,投入液氮罐中快速冷冻,后存放于 -80℃ 冰箱中保存,备用。

1.4.2 脑组织匀浆液的制备

(1)取脑组织块 0.5 g 在冷生理盐水中漂洗,除去血液,滤纸拭干,放入 5 mL 小烧杯内;(2)在烧杯中加入冷的 0.86% 生理盐水 0.65 mL,并用眼科剪尽快剪碎脑组织块。之后将上述脑组织块悬液倒入匀浆管,并加入冷的 0.86% 生理盐水 0.3 mL 进行手

工匀浆 3 ~ 5 min,操作时将匀浆管插入冰水混合物中,上下转动研磨数十次,制成 10% 脑组织匀浆,以上步骤均在冰上进行。(3)将匀浆管以 4000 r/min 离心 15 min。将每个样品的上清液分装至 6 个,Eppendorf 管内,置于 -20℃ 冰箱中备用。

1.4.3 检测指标及方法

取适量上清液进行超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的检测,具体操作方法严格按照南京建成生物工程研究所试剂盒说明步骤进行检测。

1.5 统计学处理方法

所有资料均用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 16.0 版软件进行齐性检验并做 *t* 检验和方差分析。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

LID 模型组 SOD、GSH、GSH-Px 较正常对照组、假手术组相比较,均明显降低,差异有显著性($P < 0.001$),其中 6 周组较 4 周组相比较,SOD、GSH、GSH-Px 明显降低,差异有显著性($P < 0.001$)。复方地黄方干预后,SOD、GSH、GSH-Px 较 LID 模型组明显升高,差异有显著性($P < 0.001$),其中 6 周组较 4 周组相比较,SOD、GSH、GSH-Px 升高更明显,差异有显著性($P < 0.001$)。LID 模型组 MDA 较正常对照组、假手术组相比较,均明显升高,差异有显著性($P < 0.001$),其中 6 周组较 4 周组相比较,MDA 明显升高,差异有显著性($P < 0.001$),复方地黄方干预后,MDA 较 LID 模型组明显降低,差异有显著性($P < 0.001$),而 6 周组较 4 周组相比较,MDA 有升高趋势,但差异无显著性($P > 0.05$)。见表 1。

3 讨论

我们采用两点法于 SD 大鼠中脑黑质偏侧注射 6-羟基多巴胺,并通过综合分析其症状、体征、神经行为学、舌象、客观指标(氧化应激、环磷酸腺苷、环磷酸鸟苷、6-酮-前列腺素 F1a、血栓素 B₂、内皮素、电镜等)、药物反证(天麻钩藤饮、涤痰汤、桃红四物汤)等实验结果,并腹腔注射左旋多巴 + 苄丝肼 2 周,建立一体化病证结合阴虚动风证帕金森病 LID 大鼠模型。并通过 8 批次制备阴虚动风证帕金森病 LID 模型大鼠,证实了该模型的稳定性和可靠性^[8]。

表 1 阴虚动风证 LID 模型大鼠纹状体内 SOD、MDA、GSH、GSH-Px 的活性变化及复方地黄方的干预作用($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab. 1 Effect of compound formula Rehmannia on the activities of SOD, MDA, GSH, GSH-Px in the corpus striatum of levodopa-induced dyskinetic rats with Yin deficiency stirring wind pattern

组别 Groups	SOD U/mg		MDA nmol/mg	
	4 wks	6 wks	4 wks	6 wks
正常对照组 Normal	185.87 ± 3.59	185.73 ± 3.56	4.90 ± 0.36	4.77 ± 0.26
假手术组 Sham operation	184.98 ± 3.92	184.42 ± 2.78	5.11 ± 0.47	5.20 ± 0.54
LID 模型组 LID model	129.57 ± 2.88 ●■	116.02 ± 2.95 ●■▲	10.01 ± 0.72 ●■	12.48 ± 2.02 ●■▲
复方地黄方组 Compound formula Rehmannia	152.96 ± 3.06 ●■*	164.24 ± 2.58 ●■*▲	7.33 ± 1.33 ●■*	7.88 ± 0.95 ●■*

组别 Groups	GSH mg/g		GSH-Px NU/g	
	4 wks	6 wks	4 wks	6 wks
正常对照组 Normal	7.12 ± 0.07	7.11 ± 0.07	2.60 ± 0.05	2.60 ± 0.04
假手术组 Sham operation	7.05 ± 0.05	7.03 ± 0.06	2.51 ± 0.03	2.49 ± 0.02
LID 模型组 LID model	4.85 ± 0.06 ●■	4.41 ± 0.08 ●■▲	2.07 ± 0.03 ●■	1.88 ± 0.03 ●■▲
复方地黄方组 Compound formula Rehmannia	5.36 ± 0.11 ●■*	6.11 ± 0.08 ●■*▲	2.21 ± 0.03 ●■*	2.37 ± 0.03 ●■*▲

注:组间比较;与正常对照组比较:● $P < 0.001$ 与假手术组比较:■ $P < 0.001$ 与 LID 模型组比较:▲ $P < 0.001$ 组内比较;与 4 周比较:▲ $P < 0.001$ 。

Note. Intergroup comparison: ● $P < 0.001$, compared with the normal group. ■ $P < 0.001$, compared with the sham operation group. ▲ $P < 0.001$, compared with the LID group. ▲ $P < 0.001$, compared with the group at 4 weeks.

帕金森病属于中医“颤证”的范畴,我们前期通过对文献的梳理与挖掘,并结合自己的临床经验,总结出帕金森病是以肝肾亏损,脏腑功能失调为本,风、痰、瘀、毒互结,蕴塞脑窍为标的多病因、多病机参与的本虚标实的难治病^[9-10]。我们课题组前期通过以方测证、方证相应的动物实验研究发现,复方地黄方是治疗阴虚动风证 LID 有效方剂^[10-13]。

L-dopa 类制剂在治疗 PD 的过程中,其 3-5 年的“蜜月期”过后,不同程度的“开关现象”、“剂末现象”甚至 LID 等严重的并发症随即逐渐显现。LID 是长期使用左旋多巴类制剂治疗 PD 产生的毒副作用。LID 的发生、发展与氧化应激密切相关。有研究结果显示,L-dopa 可通过氧化应激反应引起黑质 DA 能神经元变性。L-dopa 在脑内被多巴脱羧酶转变成 DA,然后被单胺氧化酶(MAO)和儿茶酚-氧位-甲基转移酶(COMT)进一步代谢,一方面在 MAO 的作用下生成过氧化氢(H_2O_2),后者在铁离子存在的条件下生成毒性更大的羟自由基(OH^\cdot),另一方面 DA 可自身代谢产生具有细胞毒性作用的自由基和其他一些氧化产物如超氧化阴离子($O_2^{\cdot-}$)、 OH^\cdot 、多巴胺醌(SQ^\cdot)等,这些产物可引起生物膜上的不饱和脂肪酸形成脂质过氧化物(LPO),生成大量丙二醛(MDA),对蛋白质、DNA、RNA 及多糖高分子物质等产生氧化、交联、变性和降解,导致细胞结构和功能的破坏。

SOD 能清除 $O_2^{\cdot-}$,其活力的高低间接反应了机体清除自由基的能力;GSH-Px 是机体内广泛存在的

一种重要的催化 H_2O_2 分解的酶,可特异催化 GSH 对 H_2O_2 的还原反应,对细胞结构和功能的完整具有重要的保护作用。本次实验发现,LID 模型组大鼠清除氧自由基的能力减弱,导致氧自由基的生成增多。复方地黄方可以增强氧自由基的清除能力,是氧自由基的生成减少,从而减轻对细胞的损伤。GSH 系统是脑组织内最重要的抗氧化系统^[14],GSH 作为一种低分子自由基清除剂,可清除 H_2O_2 、 $O_2^{\cdot-}$,并且其含量的多少是衡量机体抗氧化能力的重要指标,它能与 H_2O_2 反应生成氧化型谷胱甘肽,从而清除氧自由基^[15-16]。本次实验发现,LID 模型大鼠脑内 GSH 的含量呈降低趋势($P < 0.001$),且 6 周组较 4 周组降低更为明显($P < 0.001$),可能是由于细胞对氧自由基的易感性增加,并且降低了突触囊泡对 DA 的摄取,使氧自由基生成增多,代谢减少,氧自由基过度累积,加重了细胞损伤。复方地黄方干预以后,GSH 含量较 LID 模型组有所升高($P < 0.001$),且 6 周组较 4 周组相比,GSH 升高更明显($P < 0.001$),可能是由于复方地黄方可以抑制细胞与氧自由基的结合,并且增强突触囊泡对 DA 的摄取,使氧自由基生成减少,减轻细胞损伤。MDA 含量的高低能间接反应了机体细胞受自由基攻击的严重程度^[17]。本实验结果表明,复方地黄方干预后,MDA 含量较 LID 模型组有所降低,说明复方地黄方对自由基有一定的清除能力。

可见,氧化应激贯穿于诸多 LID 发病机制的过程中,是诸多 L-dopa 神经毒性产生机制中的共同环

节。

以滋补肝肾为主,兼平肝熄风、化痰祛瘀、解毒散结中药复方地黄方中,熟地黄“阴虚而神散者,非熟地之守,不足以聚之;阴虚而躁动者,非熟地之静,不足以镇之;阴虚而刚妄者,非熟地之甘,不足以缓之”(《景岳全书》语),可补肾益精,滋阴养血,固本培元为君药,现代药理研究也证明其有效成分熟地黄多糖通过提高 SOD 和 GSH-Px 的活力,起到抗氧化作用^[18]。白芍“善治厥阴木郁风动之疾”,既能“泄肝胆风火以清风木之邪”,又能“养肝阴而和柔刚桀骜之威”(《玉揪药解》语),可养肝血,滋肝阴,柔肝气,为养血濡筋,缓急止颤之良药,其有效成分白芍总苷具有较强的自由基清除的能力,并且能够明显提高其抗氧化酶的活性,降低氧化产物及抑制脂质过氧化等^[19];钩藤“去风痰,开气闭,安惊痫,于仓忙顷刻之际”(《本草新编》语),可熄风定惊,化痰舒筋,其有效成分钩藤碱能够提高 SOD 活性,并且能抑制神经细胞凋亡和减少神经细胞脂质过氧化损伤等^[20]。白芍与钩藤等同用,共为臣药,可助君药滋阴养血、熄风平肝。丹参“养血活血,生新血,去宿血”(《得配本草》语),“通利经脉”(《日华子本草》语),可养血、活血、化痰。现代药理研究证实它可以明显提高 SOD、GSH-Px 的活性,降低 MDA 的含量,并且对自由基有较强的清除能力等^[21]。石菖蒲能提高血脑屏障通透性,起到醒脑开窍、引药入脑的作用^[22]。综合复方地黄方发挥复方多法、综合调治的作用,从而达到清除自由基的作用,保护机体免受自由基的损害的作用。

总之,复方地黄方较好地改善阴虚动风证帕金森病 LID 大鼠的氧化应激反应,我们推测中药复方地黄方干预 LID 模型大鼠可能是由于其通过清除自由基,减轻对细胞的损伤从而缓解帕金森病 LID 的症状。

参 考 文 献

- [1] Surendran S, Rajasankar S. Parkinson's disease: oxidative stress and therapeutic approaches [J]. *Neurol Sci*, 2010, 31: 531 - 540.
- [2] Niranjan R. The role of inflammatory and oxidative stress mechanisms in the pathogenesis of Parkinson's disease: focus on astrocytes [J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49: 28 - 38.
- [3] 包新民, 舒斯云. 大鼠脑立体定位图谱 [M]. 北京, 人民卫生出版社, 1991: 49 - 58.
- [4] Ungerstedt U. 6-Hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons [J]. *Eur J Pharmacol*, 1968, 5(1): 107 - 110.
- [5] Carman LS, Gaga FH, Shults CW. Partial lesion of the substantia nigra: relation between extent of lesion and rotational behavior [J]. *Brain Res* 1991, 553(2): 275 - 283.
- [6] 丁宏娟, 何建成, 王文武. 不同剂量左旋多巴对帕金森病大鼠神经行为学的影响 [J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2011, 32(1): 93 - 96, 106.
- [7] 张晨光, 何建成. 阴虚动风证帕金森病 LID 大鼠氨基酸变化的动态研究及复方地黄方的干预作用 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2012, 33(4): 501 - 506.
- [8] 冉秋, 何建成. 一体化病证结合帕金森病大鼠模型中医证候属性研究 [J]. *中国实验动物学报*, 2011, 19(6): 465 - 471.
- [9] 何建成, 王文武, 丁宏娟, 等. 50 mg/kg 剂量左旋多巴对帕金森病大鼠神经行为学和超微结构的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(9): 1209 - 1212.
- [10] Luo RJ, He JC. Effects of compound rehmannia formula on dopamine transporter content in the corpus striatum of Parkinson's disease rats treated with levodopa [J]. *Neural Regeneration Res*, 2011, 6(12): 898 - 902.
- [11] 何建成, 王振华, 袁灿兴, 等. 复方地黄方对帕金森病大鼠神经行为学及氧化应激的影响 [J]. *中国康复医学杂志*, 2009, 24(7): 590 - 592.
- [12] 王文武, 何建成. 帕金森病的中医文献研究 [J]. *新中医*, 2008, 40(1): 118 - 120.
- [13] 盛慧敏, 何建成, 王文武, 等. 帕金森病中医证候的现代文献研究 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(4): 967 - 969.
- [14] 金雪红, 包仕尧. 还原型谷胱甘肽合用粉防己碱对帕金森病大鼠抗氧化效应的研究 [J]. *中国临床神经科学*, 2007, 15(2): 139 - 142.
- [15] Trevisan M, Browne R, Ram M, et al. Correlates of markers of oxidative status in the general population [J]. *Am J Epidemiol*, 2001, 154(4): 348 - 356.
- [16] 徐岩, 曹学兵, 孙圣刚, 等. 谷胱甘肽与帕金森病 [J]. *国外医学: 老年医学分册*, 2000, 21(6): 264 - 266.
- [17] 何建成, 王振华, 袁灿兴, 等. 复方地黄方对帕金森病大鼠神经行为学及氧化应激的影响 [J]. *中国康复医学杂志*, 2009, 24(7): 590 - 592.
- [18] 苗明三, 孙艳红, 方晓艳, 等. (怀)熟地黄多糖抗氧化作用 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2002, 9(10): 32 - 33.
- [19] Yang WJ, Li D P, Li J K, et al. Synergistic antioxidant activities of eight traditional Chinese herb pairs [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(6): 1021 - 1026.
- [20] 胡雪勇, 孙安盛, 余丽梅, 等. 钩藤总碱抗实验性脑缺血的作用 [J]. *中国药理学通报*, 2004, 20(11): 1254 - 1256.
- [21] 赵永跃, 诸扬, 阿基业, 等. 丹参主要水溶性成分的代谢产物研究进展 [J]. *医学综述*, 2012, 18(10): 1560 - 1563.
- [22] 韩亚亮, 刘萍, 何新荣, 等. 石菖蒲挥发油的基本成分及其药理作用研究进展 [J]. *中国药物应用与监测*, 2011, 8(2): 120 - 124.

[收稿日期] 2014-09-19