

## 肾茶总黄酮对帕金森病的神经保护作用

游建军<sup>1,2</sup>, 李光<sup>1,2</sup>, 李宇赤<sup>3</sup>, 王婉丽<sup>3</sup>, 李宜航<sup>1,2\*</sup>

- (1. 中国医学科学院药用植物研究所云南分所, 云南 景洪 666100;
2. 西双版纳州傣药南药重点实验室, 云南 景洪 666100;
3. 西双版纳州职业技术学院, 云南 景洪 666100)

**[摘要]** 目的:研究肾茶总黄酮对6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱致帕金森病(Parkinson's disease, PD)大鼠模型及细胞模型的保护作用。方法:Wistar雄性大鼠80只随机分为造模组和正常组,造模组70只,正常组10只,除正常组外,采用定位注射6-OHDA(8 μg溶于4 μL含质量分数为0.2%抗坏血酸的生理盐水中)损毁大鼠单侧黑质多巴胺(DA)神经元的方法建立PD大鼠模型,将造模成功的大鼠随机分成5组,即模型组、肾茶总黄酮高、中、低剂量组(45, 22, 11 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、美多巴组(7.8 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),给药组ig给予相应药物,给药14 d,给药结束后,进行大鼠行为学检测并处死,采用ELISA法测定大鼠脑组织中丙二醛(MDA),过氧化氢酶(CAT),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),超氧化物歧化酶(SOD),DA和高香草酸(HVA)多项指标的水平。以神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y细胞)为研究对象,实验分为空白组、模型组、肾茶总黄酮2, 1, 0.5, 0.25 g·L<sup>-1</sup>组,共6组,除空白组外,各组加入30 μmol·L<sup>-1</sup>的6-OHDA,复制PD细胞模型,肾茶总黄酮各剂量组均经过不同浓度肾茶总黄酮预处理,继续培养20 h后,对细胞存活率和细胞形态进行观察比较。结果:与正常组比较,模型组PD大鼠的旋转次数增加,脑组织CAT, GSH-Px, SOD和HVA水平明显降低,MDA水平明显升高,均具有统计学差异(P<0.01);与模型组比较,肾茶总黄酮高剂量可以明显减少PD大鼠旋转次数,肾茶总黄酮高、中、低剂量组均可不同程度的提高脑组织CAT, GSH-Px, SOD和HVA水平,降低MDA水平(P<0.05, P<0.01),但是在改善神经行为和提高DA水平方面作用效果不及美多巴明显。与空白组比较,模型组6-OHDA引起的细胞损伤较明显(P<0.05);与模型组比较,肾茶总黄酮(2, 1 g·L<sup>-1</sup>)组预处理组可以明显减轻6-OHDA引起的细胞损伤(P<0.05, P<0.01)。结论:肾茶总黄酮对6-OHDA诱导的PD大鼠模型和细胞模型具有明显的保护作用,其可能的作用机制与减少抗氧化应激引起的细胞损伤相关。

**[关键词]** 肾茶总黄酮; 多巴胺; 帕金森病; 氧化应激

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)04-0139-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015040139

**Neuroprotective Effect of Total Flavonoids of *Clerodendranthus spicatus* on Parkinson Disease**  
YOU Jian-jun<sup>1,2</sup>, LI Guang<sup>1,2</sup>, LI Yu-chi<sup>3</sup>, WANG Wan-li<sup>3</sup>, LI Yi-hang<sup>1,2\*</sup> (1. Yunnan Branch, Institute of Medicinal Plant, Chinese Academy of Medical Sciences, Jinghong 666100, China; 2. Key Laboratory of Dai and Southern Medicine of Xishuangbanna Dai Autonomous Prefecture, Jinghong 666100, China; 3. Xishuangbanna Vocational and Technical Institute, Jinghong 666100, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the protective effect of total flavonoids of *Clerodendranthus spicatus* on Parkinson disease (PD) in rat and cell models. **Method:** The PD model was induced by positioning injection of 6-hydroxydopamine on right substantia nigra of rats. Seventy PD rats were randomly divided into 5 groups: the model group; the high-, middle-, low-dose total flavonoids of *C. spicatus* groups (45, 22, 11 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>); the madopar group (7.8 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>). Another 10 healthy rats were assigned to the control group. After 14 days of treatment, the levels of malondialdehyde (MDA), catalase (CAT), glutathion peroxidase (GSH-Px), superoxide dismutase (SOD), dopamine (DA) and 4-hydroxy-3-methoxyphenylacetic (HVA) in brain tissues of rats were detected by ELISA. SH-SY5Y cells were divided into the control group, the model group, and different

**[收稿日期]** 20140715(003)

**[基金项目]** 中央级公益性科研院所基本科研业务专项(YZYN-13-09)

**[第一作者]** 游建军, 主管技师, 从事中药资源学研究, Tel:0691-2136981, E-mail:48466685@qq.com

**[通讯作者]** \*李宜航, 硕士, 助理研究员, 从事药理学研究, Tel:0691-2136981, E-mail:yihang\_313@126.com

dosage of total flavonoids of *C. spicatus* groups (2, 1, 0.5, 0.25 g · L<sup>-1</sup>). The PD cell model was induced by adding 30 μmol · L<sup>-1</sup> 6-OHDA. The survival rate and morphology were observed and compared after 20-h incubation. **Result:** Compared with the control group, rotating frequency of rats in PD model group increased, the levels of CAT, GSH-Px, SOD and HVA in brain tissue decreased significantly, MDA level increased with statistically significant difference ( $P < 0.01$ ). Compared with the model group, rotated times of PD rats decreased significantly in the high-dose total flavonoids of *C. spicatus* group ( $P < 0.05$ ), the levels of CAT, GSH-Px, SOD and HVA increased, MDA concentration decreased in all doses of total flavonoids of *C. spicatus* groups ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). However, the improvement of neurological behavior and DA level in the total flavonoids of *C. spicatus* groups were not as good as madopar. Moreover, the total flavonoids of *C. spicatus* (2, 1 g · L<sup>-1</sup>) pretreatment could reduce the cellular damage caused by 6-OHDA as compared with the control group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Total flavonoids of *C. spicatus* have obvious protective effect on the PD rat model and cell model induced by 6-OHDA. The protective effects may be related to reducing cell damage by resisting oxidative stress.

[**Key words**] total flavonoids of *Clerodendranthus spicatus*; dopamine; Parkinson disease; oxidative stress

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种常见的缓慢进展的中枢神经系统变性疾病,主要病变为中脑黑质致密部多巴胺能神经元退行性病变导致的多巴胺(dopamine, DA)与乙酰胆碱平衡失调。目前的研究表明:PD 的发生虽然与线粒体功能障碍、蛋白质错误折叠和聚集及细胞凋亡等诸多因素有关,但氧化应激在 PD 的发病中占据了重要的地位。脑组织耗氧量大,代谢旺盛,本身可产生较高水平的氧自由基;而且在多巴胺能神经末梢,DA 经酪氨酸羟化酶代谢后产生额外的氧自由基,这就使得多巴胺神经元比脑组织其他部位更易遭受氧化应激的损伤而发生病变<sup>[1]</sup>。

左旋多巴制剂是治疗 PD 的常用药物,但是左旋多巴治疗帕金森病的最大挑战是随着治疗时间的延长,疗效逐渐减退,而且副作用也越来越明显,部分患者会出现症状波动、运动障碍和精神症状等。因此,寻找新的治疗药物仍是医药学研究领域的重要课题<sup>[2]</sup>。经过国内外学者多年研究发现,许多中药在治疗 PD 方面表现出良好的活性,如:天麻、银杏、葛根、龟板等,但是具有类似活性的民族药相关报道较少。

肾茶为唇形科植物 *Orthosiphon stamineus* 地上部分全草,为西双版纳州傣族民间常用药物,具有利尿消肿,利尿化石,养肾保肾,凉血止血等功能。经过国内外学者深入研究发现,肾茶除有良好的抗氧化、清除自由基的作用<sup>[3-4]</sup>,广泛用于治疗急慢性肾炎、膀胱炎、尿路结石、风湿性关节炎等疾病。本课题组在前期研究中,已经证实肾茶水提取物喷干粉能够改善 D-半乳糖所致的小鼠衰老模型的学习记忆功能<sup>[5]</sup>,认为肾茶有效组分可以被吸收到脑组织中

并发挥活性。本实验在前期研究基础上,建立帕金森大鼠及细胞模型,并观察肾茶总黄酮的干预作用,为治疗 PD 民族药的筛选打下基础。

## 1 材料

**1.1 动物及细胞株** Wistar 雄性大鼠 80 只,体重 240 ~ 280 g,由军事医学科学院实验动物研究中心提供,动物合格证号 SCXK(军)2007-004。SH-SY5Y 细胞,购于上海研生实业有限公司。

**1.2 药物及试剂** 肾茶,样本采集于医学科学院药用植物研究所云南分所植物园,总黄酮由本实验室自行提纯;6-羟基多巴胺(6-OHDA,批号 305251),阿朴吗啡(APO,批号 D007),均购自美国 Sigma 公司;美多芭(上海罗氏制药有限公司,批号 H10930198),胎牛血清(美国 Gibco 公司,批号 1122050),1640 培养基、DMEM 培养基(美国 Hyclone 公司,批号分别为 NZA1069, NYE0867);丙二醛(malondialdehyde, MDA),过氧化氢酶(cata-lase, CAT),谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px),超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)试剂盒(批号 201309),均购自南京建成公司,DA 和高香草酸(homovaniic acid, HVA)委托北京雅安安达公司测试。

**1.3 仪器** Airtech 型超净工作台(苏州泰安空气技术公司),CKX41 型倒置显微镜(英国 Olympus 公司),HF160W 型 CO<sub>2</sub> 培养箱(上海力康公司),大鼠脑立体定位仪、1-14 型台式离心机(美国 Sigma 公司),DRHH-2 型恒温水浴锅(上海双捷公司),MK3 型酶标仪(美国 Thermo 公司)。

## 2 方法

**2.1 大鼠 PD 模型建立** 将大鼠随机分为造模组

和正常组,造模组 70 只,正常组 10 只。大鼠 10% 水合氯醛(30 mg·kg<sup>-1</sup>) ip 麻醉后,固定于脑立体定位仪上。头部去毛,用碘伏常规消毒后,沿正中中线切开大鼠颅顶皮肤,剥离骨膜,暴露前囟。参照文献[6-7]报道的方法,前囟后 1 mm,正中右侧 3 mm,硬膜下 5 mm;定位注射 6-OHDA(8 μg 溶于 4 μL 含质量分数为 0.2% 抗坏血酸的生理盐水中)损毁大鼠单侧黑质 DA 神经元;正常组于相同位置注射生理盐水。术后留针 5 min,退针速度 1 mm·min<sup>-1</sup>。造模后 3 周 ip APO(0.25 mg·kg<sup>-1</sup>) 激发损侧 DA 受体兴奋,引起大鼠向对侧旋转,筛选速度大于 5 次/min 的大鼠<sup>[8]</sup>用于实验。

**2.2 分组及给药** 将造模成功的大鼠随机分成 5 组,模型组、肾茶总黄酮高、中、低剂量组(45, 22, 11 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、美多芭组(7.8 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、肾茶总黄酮高、中、低剂量组按照提取率和体表面积比折算,分别相当于临床生药材 40, 20, 10 g·d<sup>-1</sup>。模型组和正常组给予药液同体积纯水。通过 ig 给药,连续给药 14 d 后,进行行为学测试,然后处死取材。

**2.3 PD 大鼠行为学测试** 各组大鼠末次给药后 30 min, ip APO, 10 min 后计数大鼠旋转的圈数,并计算每分钟旋转次数。

**2.4 PD 大鼠脑组织氧化应激因子水平的测定** 大鼠行为学检测结束后,快速断头处死,在冰皿上迅速分离双侧脑组织,取右侧脑组织块约 0.5 g,在预冷到 4 ℃ 的生理盐水中漂洗,滤纸拭干,电子天平称重,再加入冰生理盐水调节质量分数为 10%。电动匀浆机匀浆,后 3 500 r·min<sup>-1</sup> 离心 15 min, -80 ℃ 冻存。按照试剂盒说明书进行 MDA, CAT, GSH-Px, SOD 的测定。

**2.5 不同浓度肾茶总黄酮对 PD 细胞模型的影响** 参考文献[1]报道方法建立 PD 细胞模型;SH-SY5Y 细胞经过传代培养后,取生长状态良好的细胞,接种于 96 孔板中培养 24 h,进行分组。给药组分别加入肾茶总黄酮 DMSO 溶液,终质量浓度为 2,

1, 0.5, 0.25 g·L<sup>-1</sup>, 模型组和空白组加入等体积 DMSO, 每组设置 5 个复孔。加样后,培养 4 h, 除空白组外, 各组加入 30 μmol·L<sup>-1</sup> 的 6-OHDA, 继续培养 20 h, 每孔加入 MTT 5 μL, 置培养箱继续孵育 4 h, 弃掉上清液, 加入 DMSO 30 μL, 震荡后于酶标仪 570 nm 处测定各孔吸光度 A。

### 3 结果

**3.1 对 PD 大鼠旋转次数的影响** 与正常组比较, 模型组大鼠旋转次数明显增加(P < 0.01); 与模型组比较, 肾茶总黄酮高剂量组和美多芭组大鼠旋转次数降低, 具有统计学差异(P < 0.05, P < 0.01), 但是肾茶总黄酮各剂量组大鼠旋转次数仍高于美多芭组, 可以认为在改善神经行为方面, 肾茶总黄酮的药效要差于美多芭。见表 1。

表 1 肾茶总黄酮对 PD 大鼠旋转次数的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )  
Table 1 Effects of total flavonoids of *Clerodendranthus spicatus* on rotation speed in PD rats( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	旋转次数/r·min <sup>-1</sup>
正常	-	-
模型	-	11.2 ± 1.2 <sup>2)</sup>
美多芭	7.8	8.0 ± 0.8 <sup>4)</sup>
肾茶总黄酮	45	10.0 ± 0.8 <sup>3)</sup>
	22	10.3 ± 1.0
	11	10.5 ± 0.8

注:与正常组比较<sup>1)</sup> P < 0.05, <sup>2)</sup> P < 0.01; 与模型组比较<sup>3)</sup> P < 0.05, <sup>4)</sup> P < 0.01(表 2~4 同)。

**3.2 对 PD 大鼠损伤脑组织氧化应激因子水平的影响** 与正常组比较, 造模组大鼠损伤侧脑组织 MDA 水平明显升高, CAT, GSH-Px 和 SOD 的水平显著减少, 差异具有显著性(P < 0.05, P < 0.01); 美多芭组和肾茶总黄酮高、中、低剂量组 MDA 的含量均有不同程度的减少, CAT, GSH-Px 和 SOD 水平均有不同程度的提高, 与模型组比较具有统计学差异(P < 0.05, P < 0.01), 肾茶总黄酮各剂量组与美多芭组比较, 无统计学差异。见表 2。

表 2 肾茶总黄酮对 PD 大鼠损伤脑组织氧化应激因子水平的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 Effects of total flavonoids of *Clerodendranthus spicatus* on oxidative stress factors in PD rats( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	CAT/ng·L <sup>-1</sup>	MDA/nmol·L <sup>-1</sup>	SOD/U·mL <sup>-1</sup>	GSH-Px/U·mL <sup>-1</sup>
正常	-	36.57 ± 3.73	3.23 ± 0.38	252.07 ± 20.68	32.60 ± 4.68
模型	-	29.32 ± 5.37 <sup>2)</sup>	4.12 ± 0.30 <sup>2)</sup>	197.03 ± 20.32 <sup>2)</sup>	20.12 ± 4.17 <sup>2)</sup>
美多芭	7.8	34.91 ± 5.88	3.44 ± 0.27 <sup>3)</sup>	243.18 ± 18.62 <sup>4)</sup>	25.17 ± 5.18 <sup>3)</sup>
肾茶总黄酮	45	35.89 ± 4.42 <sup>4)</sup>	3.41 ± 0.27 <sup>4)</sup>	251.63 ± 20.76 <sup>4)</sup>	30.11 ± 4.01 <sup>4)</sup>
	22	35.81 ± 5.54 <sup>3)</sup>	3.47 ± 0.26 <sup>4)</sup>	248.21 ± 16.21 <sup>4)</sup>	27.95 ± 3.40 <sup>4)</sup>
	11	35.36 ± 5.14 <sup>3)</sup>	3.46 ± 0.25 <sup>4)</sup>	248.32 ± 22.57 <sup>4)</sup>	28.60 ± 2.28 <sup>4)</sup>

**3.3 对 PD 大鼠损伤侧脑组织 DA, HVA 含量的影响** 与正常组比较,造模组大鼠 DA 及 HVA 水平明显低于正常组,差异具有显著性意义( $P < 0.01$ ),可以证实模型复制成功。给药后,肾茶总黄酮各剂量组和美多芭组均升高 DA 的含量,但肾茶总黄酮各剂量升高并不明显,肾茶总黄酮高、中剂量组和美多芭组 HVA 水平与模型组比较明显提高,具有显著性差异( $P < 0.05, P < 0.01$ ),肾茶总黄酮组 DA, HVA 水平均低于美多芭组。见表 3。

表 3 肾茶总黄酮对 PD 大鼠损伤侧脑组织 DA, HVA 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 3 Effects of total flavonoids of *Clerodendranthus spicatus* on PD rats DA, HVA content in injury side brain tissue ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	DA/ $\text{nmol} \cdot \text{g}^{-1}$	HVA/ $\text{nmol} \cdot \text{g}^{-1}$
正常	-	$0.63 \pm 0.05$	$0.47 \pm 0.07$
模型	-	$0.44 \pm 0.02^{1)}$	$0.17 \pm 0.09^{2)}$
美多芭	7.8	$0.53 \pm 0.05^{4)}$	$0.36 \pm 0.06^{4)}$
肾茶总黄酮	45	$0.49 \pm 0.08$	$0.26 \pm 0.04^{3)}$
	22	$0.47 \pm 0.05$	$0.24 \pm 0.02^{3)}$
	11	$0.47 \pm 0.05$	$0.23 \pm 0.07$

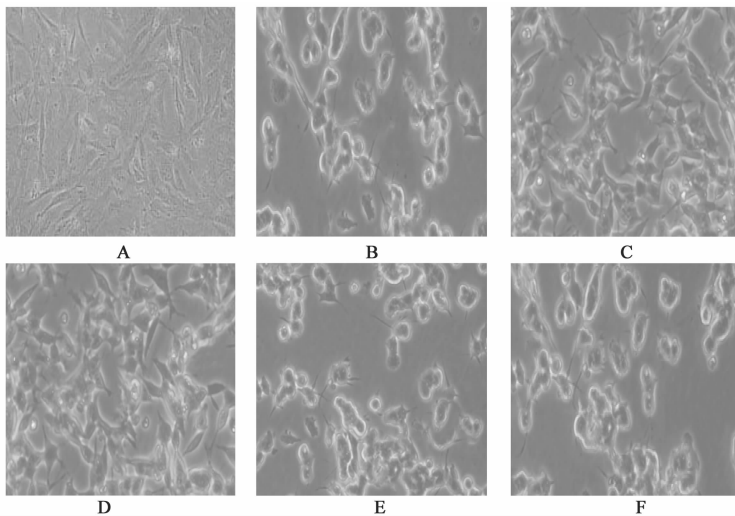
**3.4 肾茶总黄酮预处理对于 PD 细胞模型的影响** MTT 实验结果发现,经过 6-OHDA 处理 20 h,各组细胞 A 均出现不同程度降低。而终质量浓度为

$2, 1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  的肾茶总黄酮预处理后, A 明显高于模型组,差异具有显著性意义( $P < 0.01, P < 0.05$ );认为以上 2 个浓度的肾茶总黄酮可以显著增加细胞存活率,减轻 6-OHDA 对 SH-SY5Y 细胞的损伤作用。见表 4。

表 4 不同浓度肾茶总黄酮对 SH-SY5Y 细胞的保护作用 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )  
Table 4 Protection of total flavonoids of *Clerodendranthus spicatus* to SH-SY5Y cells in different concentrations ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

组别	质量浓度/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	A
空白	-	$85.21 \pm 5.71$
模型	-	$43.33 \pm 4.45^{2)}$
肾茶总黄酮	2	$55.86 \pm 2.90^{4)}$
	1	$54.28 \pm 4.99^{3)}$
	0.5	$46.52 \pm 3.52$
	0.25	$45.41 \pm 5.91$

**3.5 肾茶总黄酮预处理对于 PD 细胞模型形态的影响** 经过 6-OHDA 处理 20 h 后,细胞形态发生明显变化,出现悬浮细胞,细胞变成圆形;大部分细胞突起缩短或消失;部分细胞细胞核透亮;可见少量细胞残骸。经肾茶总黄酮  $2, 1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  组预处理组细胞的损伤程度较未处理组明显减轻。胞体皱缩和细胞形态明显改善,突起较为伸展。见图 1。



A. 空白组; B. 模型组; C. 肾茶总黄酮  $2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  组; D. 肾茶总黄酮  $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  组; E. 肾茶总黄酮  $0.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  组; F. 肾茶总黄酮  $0.25 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  组

图 1 肾茶总黄酮预处理对于 PD 细胞模型形态的影响

Fig. 1 Effects of total flavonoids of *Clerodendranthus spicatus* pretreatment for PD model cell morphology

#### 4 讨论

实验发现 PD 患者中脑黑质部神经元存在着大量氧自由基,脂质过氧化物水平明显高于正常人。

氧化的生物大分子进一步损伤细胞,使细胞膜发生脂质过氧化反应,线粒体功能丧失等,证明氧化应激与 PD 患者多巴胺能神经元变性密切相关<sup>[1]</sup>。

肾茶黄酮类成分的抗氧化活性已经被国内外专家反复证实<sup>[10]</sup>。本实验中,模型大鼠脑组织中氧化应激反应明显加重,脂质过氧化物堆积,氧自由基清除能力下降。美多芭和肾茶均起到了较好的抗氧化作用,可以明显增强机体清除自由基的能力,保护多巴胺神经元,从而改善动物神经行为学症状。

DA的代谢过程主要是通过B型单胺氧化酶催化降解成3,4-二羟基苯乙酸,再经儿茶酚胺-O-甲基移位酶代谢为HVA<sup>[10]</sup>。本研究中,肾茶可以提高模型大鼠脑组织中HVA水平,但是DA水平却未见显著提高,表明肾茶不具备直接促进DA的合成和释放的活性。

SH-SY5Y细胞可显示中等水平的多巴胺-β羟化酶活性,此种酶是儿茶酚胺能神经递质合成的关键酶,因此SH-SY5Y细胞广泛用于PD发病机制、神经毒性和神经保护性的研究<sup>[11]</sup>。本次实验中,利用SH-SY5Y细胞建立PD模型,发现肾茶总黄酮在0.25~2 g·L<sup>-1</sup>质量浓度内可以剂量依赖性的对抗6-OHDA引起的细胞损伤,证实了肾茶总黄酮的神经保护作用,与在体实验结果相一致。

迄今为止,PD的发病机制尚未明确,因此临床治疗仍为对症治疗,无法阻止疾病进展。中草药因具备其毒副作用小和整体调节等优势,在PD防治方面具备良好前景<sup>[12]</sup>,本实验对肾茶治疗PD进行了初步的探索,对治疗PD民族药筛选具有一定的意义。

#### [参考文献]

[1] 秦晓凌. 胆红素对帕金森病的神经保护作用[D]. 苏州:苏州大学,2013.

[2] 仲诚,黄萍,孙照国,等. 补肾活血通络胶囊治疗原发性帕金森病120例[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(24):343-346.

[3] 赵爱华,赵勤实,李蓉涛,等. 肾茶的化学成分[J]. 云南植物研究,2004,26(5):563-568.

[4] 侯志勇,王立强,梁振生. 肾茶提取物药理作用的最新研究进展[J]. 中国医药科学,2011,1(2):26-30.

[5] 汪泽栋,李宜航,陈曦,等. 肾茶水提物喷干粉对D-半乳糖所致衰老小鼠学习记忆功能的影响[J]. 天然产物研究与开发,2013,25(12):1649-1652.

[6] 周厚广,鲍远程. 6-羟基多巴胺帕金森病大鼠模型的建立与评价[J]. 中国行为医学科学,2002,11(1):4-7.

[7] 李如奎,赵虹,屠英梅,等. 平颤汤对帕金森病模型动物行为和脑内多巴胺含量的影响[J]. 中医药研究,2000,16(2):39-41.

[8] 袁红,刘平,许建阳,等. 天麻对帕金森病模型大鼠行为学、生物化学的影响[J]. 武警医学,2008,19(3):239-242.

[9] Jenner P, Olanow C W. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. Neurology, 1996,47(6 Suppl 3):S161-S170.

[10] Xie H R, Hu L S, LI G Y. SH-SY5Y human neuroblastoma cell line: *in vitro* cell model of dopaminergic neurons in parkinson's disease[J]. Chin Med J(Engl), 2010,123(8):1086-1092.

[11] 袁惠莉,汪璇,张丽娟,等. 中药在防治帕金森病中的作用及研究进展[J]. 中国药理学通报,2010,26(7):850-854.

[12] 刘峒,谢雁鸣,易丹辉,等. 帕金森综合征患者合并病特征与临床用药特点分析[J]. 中国中药杂志,2014,39(18):3493-3498.

[责任编辑 周冰冰]