

镇肝熄风汤对帕金森病大鼠易激惹程度和 结膜充血及 NQO-1, TH 的影响

荣华¹, 慕艳秋², 孙影², 朱兰芹², 张丽华², 张红宇², 董妙先^{2*}

(1. 齐齐哈尔医学院 医药科学研究所, 黑龙江 齐齐哈尔 161006;

2. 齐齐哈尔医学院 卫生所, 黑龙江 齐齐哈尔 161006)

[摘要] **目的:**观察镇肝熄风汤对帕金森病大鼠易激惹程度和结膜充血的影响及可能机制。**方法:**将105只Wistar大鼠随机分为正常组,假手术组,模型组,司来吉兰组($0.9\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),镇肝熄风汤低、中、高剂量组($8, 16, 32\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),每组15只。采用附子汤联合6-羟基多巴胺单侧损毁黑质法复制帕金森病肝阳上亢型病证结合大鼠模型,灌胃4周。蛋白质免疫印迹(Western blot)及实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测酪氨酸羟化酶(TH)和醌氧化还原酶-1(NQO-1)蛋白和mRNA表达。**结果:**与假手术组比较,帕金森病肝阳上亢证模型大鼠易激惹程度和结膜充血显著升高,中脑组织NQO-1蛋白和mRNA表达增加,而TH蛋白表达明显降低($P < 0.05$)。与帕金森病肝阳上亢证模型组比较,镇肝熄风汤组大鼠易激惹程度和结膜充血显著降低,TH蛋白表达显著增加,NQO-1蛋白和mRNA表达均明显增加($P < 0.05$),而司来吉兰组大鼠易激惹程度、结膜充血和中脑组织NQO-1蛋白表达无显著性差异。**结论:**镇肝熄风汤能显著改善帕金森病肝阳上亢证模型大鼠易激惹程度和结膜充血,其机制可能与上调大鼠中脑组织TH和NQO-1分子表达有关。

[关键词] 镇肝熄风汤; 帕金森病; 肝阳上亢证; 醌氧化还原酶-1

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)05-0119-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2017050119

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161207.1415.052.html>

[网络出版时间] 2016-12-07 14:15

Effect of Zhengan Xifeng Tang in Parkinson's Disease Rats on Irritable Degree, Conjunctival Congestion and NQO-1, TH

RONG Hua¹, QI Yan-qiu², SUN Ying², ZHU Lan-qin², ZHANG Li-hua²,
ZHANG Hong-yu², DONG Miao-xian^{2*}

(1. Research Institute of Medicine & Pharmacy, Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, China;

2. Health Center, Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Zhengan Xifeng Tang on the irritable degree and conjunctival congestion in Parkinson's disease (PD) rats with syndrome of hyperactivity of liver-yang, and the possible mechanisms. **Method:** A total of 105 male Wistar rats were randomly divided into the normal control group, sham-operated group, model group, selegiline group ($0.9\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), and high, medium and low-dose Zhengan Xifeng decoction groups ($32, 16, 8\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), with 15 in each group. Rats were given 6-hydroxydopamine (6-OHDA) through intra-substantia nigra injection and Fuzitang through intragastric administration for four weeks to prepare rat model of PD with syndrome of hyperactivity of liver-yang. Caspase-3 activities were measured by using spectrophotometry. Real-time PCR and Western blot were used to analyze tyrosine hydroxylase (TH) and

[收稿日期] 20160603(004)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81373629)

[第一作者] 荣华, 硕士, 研究实习员, 从事中药神经药理学工作, Tel:0452-2663375, E-mail:18804528177@163.com

[通讯作者] *董妙先, 主任医师, 从事中医药防治神经退行性疾病的基础研究, Tel:0452-2663120, E-mail:dmx1969@126.com

NADPH quinone oxidoreductase-1 (NQO-1) mRNA and protein expressions. **Result:** Compared with sham-operated group, model group showed significant increases in irritable degree and conjunctival congestion, and NQO-1 mRNA and protein expressions in midbrain tissues, and decrease in TH protein expression ($P < 0.05$). Compared with the model group, Zhengan Xifeng Tang group showed significant decreases in irritable degree and conjunctival congestion and increases in TH protein expression and NQO-1 mRNA and protein expressions ($P < 0.05$). However, the above-mentioned markers were unaffected in selegiline group. **Conclusion:** Effect of liver-wind-tranquilizing of Zhengan Xifeng Tang may be correlated with up-regulation in gene expression of TH and NQO-1 in the midbrain of PD rats with syndrome of hyperactivity of liver-Yang.

[**Key words**] Zhengan Xifeng Tang; Parkinson's disease; syndrome of hyperactivity of liver-Yang; NADPH quinone oxidoreductase-1

帕金森病(Parkinson's disease, PD)在中医学中属于“颤证”范畴^[1],《黄帝内经》中就有“诸风掉眩,皆属于肝”的记载。PD的病机是肝肾阴虚,水不涵木,肝风内动,导致筋脉失其濡养而致病^[2]。镇肝熄风汤原方出自张锡纯《医学衷中参西录》,具有镇肝熄风,滋阴潜阳之功效,治疗PD具有很好的临床基础^[3],临床上也用于中风属肝肾阴亏、肝阳上亢者^[4]。PD主要的病理变化是纹状体多巴胺(dopamine, DA)含量降低^[5],而酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)是DA生物合成中的限速酶,在PD脑组织中,TH表达明显下降^[6]。DA在细胞内可以被氧化形成醌,醌氧化还原酶-1(NADPH quinone oxidoreductase-1, NQO-1)的还原性能够保护细胞不被醌类损伤^[7]。于振章等^[3]研究发现,镇肝熄风汤能明显提高西药临床治疗帕金森病的效应,减轻毒副作用。以前采用MPTP诱导的小鼠帕金森病模型研究发现镇肝熄风汤具有改善PD小鼠行为学作用^[8]。但是,单纯的疾病动物模型忽视中医药的自身特点,与中医临床实践的衔接不够密切^[9],本研究采用中医特色鲜明的帕金森病肝阳上亢证大鼠模型,旨在验证“镇肝熄风汤对PD的镇肝熄风功效可能与上调TH和NQO-1分子表达有关”的科学假说。本研究首次在帕金森病肝阳上亢证动物模型上观察镇肝熄风汤的“镇肝熄风”功效。

1 材料

1.1 动物 选择清洁级健康成年雄性Wistar大鼠105只,体重220~240g,购自维通利华(北京)实验动物科技有限公司,实验动物合格证号SCXK(京)2012-0001。所有实验研究均符合中国伦理委员会有关动物研究指导原则。

1.2 药物及试剂 盐酸司来吉兰片(成都蓉药集团四川长威制药有限公司,批号20130902),6-羟基多巴胺(6-OHDA,美国Santa Cruz公司,批号

D2312)。镇肝熄风汤由怀牛膝(批号130501)-代赭石(批号30301)-龙骨(批号130501)-牡蛎(批号140701)-龟板(批号140701)-白芍(批号130401)-元参(批号130601)-天冬(批号13110)-川楝子(批号140301)-麦芽(批号130501)-茵陈(批号130201)-甘草(批号130601)比例为60:60:30:30:30:30:30:12:12:12:9组成,煎煮2次后再将药液合并浓缩(含生药 $3.0\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$),镇肝熄风汤药材均购自哈尔滨市盛泰中药饮片加工厂。附子汤由单味制附子组成,附子(批号D4120201)购自黄冈金贵中药产业发展有限公司。TRIzol® Reagent(美国Ambion公司,批号47323),PrimeScript™ RT Reagent试剂盒和SYBR® Premix Ex Taq™(宝生物工程大连有限公司,批号分别为BK4001,AK2603);NQO-1上游引物5'-CTCTTACTAGCCTAGCCTGTAGC-3',下游引物5'-TGCCGTAGTTGAATGATGTCT-3';GAPDH上游引物5'-GACAACCTTGGCATCGTGA-3',下游引物5'-ATGCAGGGATGATGTTCTGG-3'由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。NQO-1抗体和TH抗体(美国Santa Cruz公司,批号分别为B0782, B1022),GAPDH抗体(美国Cell Signaling公司,批号8);羊抗小鼠IgG HRP,羊抗兔IgG HRP及显影粉(康为世纪公司,批号分别为00051405, 00081403, 00031409);PVDF膜(美国Millipore公司,批号MM0011-1),丙烯酰胺(美国R&D公司,批号1582943),细胞浆蛋白与核蛋白抽提试剂盒(碧云天公司,批号P0028),X-OMAT BT医用X射线胶片(锐珂医疗器材有限公司,批号036903311),N,N-亚甲基双丙烯酰胺和Difco™脱脂牛奶(美国Solarbi公司,批号分别为1020E022, 614A059)。

1.3 仪器 江湾I型C立体定向仪(第二军医大学),JY-SCZ2和JY-ZY5型电泳系统(北京君意东方电泳设备有限公司),Smart Chemi™ Image分析系统

(北京赛智创业科技有限公司), Stratagene Mx3005P 型实时荧光定量 PCR (Real-time PCR) 仪(美国 Agilent 公司), S1000™ 热循环仪(美国 Bio-Rad 公司), XPE504 型分析天平(瑞士 Mettler Toledo 公司), ELX800 型全自动酶标仪(美国 Bio-Tek 公司)。

2 方法

2.1 动物分组、造模^[10-11]及给药 大鼠随机分为正常组,假手术组,PD 肝阳上亢证模型组,司来吉兰组,镇肝熄风汤低、中、高剂量组,共 7 组,每组 15 只。PD 肝阳上亢证大鼠模型制备:大鼠附子汤(含生药 2 g·kg⁻¹·d⁻¹)灌胃(ig)4 周后,固定于立体定向仪,切开颅部皮肤,暴露颅骨钻孔,按下列坐标将 2 μL 6-OHDA(4 g·L⁻¹)注射至右侧黑质致密部:AP = -5.2 mm, ML = 1.8 mm, DV = 7.6 mm。假手术组大鼠注射 2 μL 含 0.2% 抗坏血酸的生理盐水。正常组、假手术组和模型组大鼠 ig 给予生理盐水,司来吉兰组(0.9 mg·kg⁻¹·d⁻¹),镇肝熄风汤低剂量组(8 g·kg⁻¹·d⁻¹),镇肝熄风汤中剂量组(16 g·kg⁻¹·d⁻¹),镇肝熄风汤高剂量组(32 g·kg⁻¹·d⁻¹)大鼠 ig 给予相应剂量的药物(1 次/d)共 28 d。

2.2 易激惹程度和结膜充血的观察 易激惹程度分为 3 级: I 级指捉持颈部时尖叫、惊跳; II 级指捉持颈部时咬人; III 级指提尾时尖叫、惊跳甚至咬人或同笼大鼠频繁打斗;上述情况不明显者为 0 级。观察双眼结合膜颜色是否加深变红。

2.3 Real-time PCR 检测大鼠 NQO-1 mRNA 表达 冰上快速取出大鼠中脑黑质部组织,加入 TRIzol 试剂提取总 RNA,采用 PrimeScript™ RT Reagent 试剂盒将 RNA 逆转录为 cDNA。采用 SYBR® Premix Ex Taq™ 试剂盒检测 C_t 值,采用 2^{-ΔΔC_t} 方法对 NQO-1 mRNA 表达进行相对定量。

2.4 蛋白质免疫印迹(Western blot)法检测 NQO-1 和 TH 蛋白表达 冰上快速取出大鼠中脑黑质部位组织,采用细胞浆蛋白与核蛋白抽提试剂盒提取蛋白。蛋白经 SDS-PAGE 电泳分离,转至 PVDF 膜上。5% 脱脂牛奶室温封闭 2 h 后,加入抗 NQO-1 抗体(1:500)或抗 TH 抗体(1:500),4 ℃ 孵育过夜。TBST 洗膜 3 次,每次 10 min。加入辣根过氧化物酶标记的二抗,室温孵育 2 h。TBST 洗膜 3 次,每次 10 min。进行化学发光反应后显影和定影,免疫印迹条带采用 AlphaEaseFC 图像分析软件进行分析。

2.5 统计学分析 采用 SPSS 13.0 统计软件进行单因素方差分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用 SNK 检验,等级资料采用 Ridit 分析,以 $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对 PD 肝阳上亢证模型大鼠易激惹程度和结膜充血的影响 与假手术组比较,PD 肝阳上亢证模型大鼠易激惹程度和结膜充血明显升高($P < 0.05$);与 PD 肝阳上亢证模型组比较,镇肝熄风汤高剂量组易激惹程度明显降低($P < 0.05$),镇肝熄风汤中、高剂量组结膜充血明显降低($P < 0.05$),而镇肝熄风汤低剂量组和司来吉兰组与 PD 肝阳上亢证模型组易激惹程度和结膜充血无显著性差异。见表 1,2。

表 1 镇肝熄风汤对 PD 肝阳上亢证大鼠易激惹程度的影响
Table 1 Effect of Zhengan Xifeng Tang on irritable degree in Parkinson's disease rats with syndrome of hyperactivity of liver-Yang

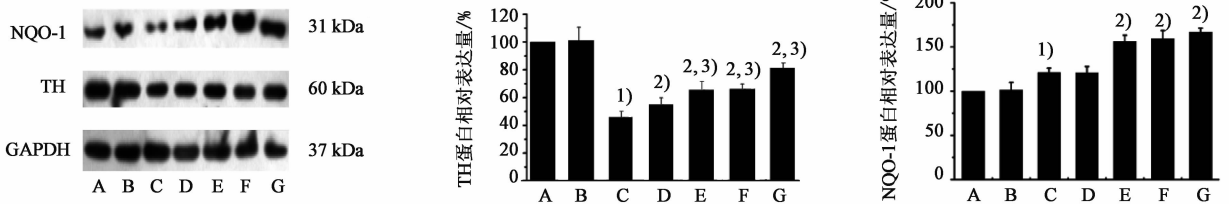
组别	剂量/g·kg ⁻¹	n	性情变化			
			0	I	II	III
正常	-	15	12	3	0	0 ^{1,2)}
假手术	-	14	13	1	0	0 ^{1,2)}
模型	-	15	0	3	8	4
司来吉兰	9 × 10 ⁻⁴	13	0	4	6	3
镇肝熄风汤	8	14	0	6	5	3
	16	15	0	7	6	2
	32	14	0	9	4	1 ¹⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$;与司来吉兰组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

表 2 镇肝熄风汤对 PD 肝阳上亢证大鼠结膜充血的影响
Table 2 Effect of Zhengan Xifeng Tang on conjunctival congestion in Parkinson's disease rats with syndrome of hyperactivity of liver-Yang

组别	剂量/g·kg ⁻¹	n	结膜	
			充血	未充血
正常	-	15	1 ^{1,2)}	14
假手术	-	14	1 ^{1,2)}	13
模型	-	15	11	4
司来吉兰	9 × 10 ⁻⁴	13	9	4
镇肝熄风汤	8	14	6	8
	16	15	5 ¹⁾	10
	32	14	3 ^{1,2)}	11

3.2 对 PD 肝阳上亢证大鼠脑组织 NQO-1 和 TH 蛋白表达的影响 与假手术组比较,PD 肝阳上亢证模型组大鼠中脑组织 TH 蛋白表达明显降低,NQO-1 蛋白表达代偿性升高($P < 0.05$);与模型组比较,镇肝熄风汤高、中、低剂量组大鼠中脑组织 TH 蛋白表达明显增加,NQO-1 蛋白表达明显升高($P < 0.05$);与司来吉兰组比较,镇肝熄风汤各剂量组大鼠中脑组织 TH 蛋白表达明显增加($P < 0.05$)。见图 1。



A. 正常组; B. 假手术组; C. 模型组; D. 司来吉兰组; E. 镇肝熄风汤 8 g·kg⁻¹组; F. 镇肝熄风汤 16 g·kg⁻¹组; G. 镇肝熄风汤 32 g·kg⁻¹组。与假手术组比较¹⁾ P < 0.05; 与模型组比较²⁾ P < 0.05; 与司来吉兰组比较³⁾ P < 0.05 (图 2 同)

图 1 镇肝熄风汤对 PD 肝阳上亢证大鼠脑组织 NQO-1 和 TH 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 13$)

Fig. 1 Effect of Zhenggan Xifeng Tang on NQO-1 and TH proteins expression in Parkinson's disease rats with syndrome of hyperactivity of liver-Yang ($\bar{x} \pm s, n = 13$)

3.3 对 PD 肝阳上亢证大鼠脑组织 NQO-1 mRNA 表达的影响 与假手术组比较, PD 肝阳上亢证模型组大鼠中脑组织 NQO-1 mRNA 表达代偿性增加 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 镇肝熄风汤低、中、高剂量组大鼠中脑组织 NQO-1 mRNA 表达均明显性增加 ($P < 0.05$)。见图 2。

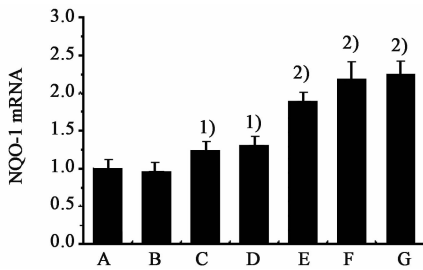


图 2 镇肝熄风汤对 PD 肝阳上亢证大鼠脑组织 NQO-1 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 13$)

Fig. 2 Effect of Zhenggan Xifeng Tang on NQO-1 mRNA expression in Parkinson's disease rats with syndrome of hyperactivity of liver-Yang ($\bar{x} \pm s, n = 13$)

4 讨论

方证相应是中医学临床实践的结晶, 方为证立, 方随证转。在目前的中药防治 PD 的基础研究和新药研发工作中, 均采用单纯 PD 动物模型^[12], 而中医临床诊疗 PD 的特点是“辨病与辨证结合”。因此, 病证结合动物模型的建立并在基础研究中的运用将会使中药防治 PD 基础研究结果更具有应用前景。

附子味辛甘, 大热之品, 其性走而不守, 能温一身之阳, 久用必耗伤精血, 夺肝肾之阴而致肝肾阴虚, 阴不潜阳而肝阳偏亢。因此, 附子灌服可制备肝阳上亢证动物模型^[13]。临床上, 肝阳上亢证因肝火旺盛, 循经上扰, 导致经脉血壅气滞, 出现目赤 (即结膜充血) 症状。肝阳上亢证因肝气上逆, 上扰于心脑, 出现烦躁易怒 (即易激惹) 症状。刘君等^[14]根据心理学评定量表及 WHO 生活质量量表的研究方法, 采用肝阳上亢证评定量表因子分析结果表明,

目赤症状的因子载荷量为 0.700, 烦躁易怒症状的因子载荷量为 0.717。因此, 目赤和烦躁易怒是肝阳上亢证的证候识别和疗效评价的可靠指标。本研究发现, 模型组大鼠易激惹程度和结膜充血大鼠数明显增加, 出现明显的“狂躁易怒”和“目赤”症状, 与人类肝阳上亢证临床表现相近似。

以震颤为主要表现的 PD, 病之根虽在肾, 但病之标在肝。盖肝为木脏, 于卦为巽, 巽原主风, 且中寄相火, 征之事实, 木火炽盛, 亦自有风。肝脏阴血亏损, 肝风内动, 血络筋脉失于濡养, 筋急不柔则震颤。镇肝熄风汤出自《医学衷中参西录》, 功用镇肝熄风、滋阴潜阳, 是治疗肝阳化风证的经典方。谭文澜等^[15]发现镇肝熄风汤对改善 PD 症状具有较好的作用, 陈丽^[16]临床研究发现镇肝熄风汤治疗 PD 患者, 能明显提高美多巴临床治疗效应, 减轻毒副作用。本研究发现, 镇肝熄风汤干预 4 周后, PD 肝阳上亢证大鼠易激惹程度和结膜充血大鼠数明显减少, 表明镇肝熄风汤能有效改善 PD 肝阳上亢证候。另外, 本研究也发现镇肝熄风汤具有改善阿朴吗啡诱导的 PD 肝阳上亢证模型大鼠旋转行为的作用, 详细研究结果另文报道。

TH 是催化儿茶酚胺神经递质合成的限速酶, 在许多中枢儿茶酚胺能神经元损害的疾病如 PD 中起重要作用^[17]。对 PD 患者死后黑质神经元 TH 活性的测定, 发现其活性下降, TH 蛋白质减少, 通过提高 TH 的活性和表达, 从而提高脑内 DA 的含量, 改善 PD 的症状^[18]。前期在 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶诱导的 C57BL/6 小鼠 PD 模型研究发现, 镇肝熄风汤具有抗实验性 PD 的作用^[8]。本研究发现, 镇肝熄风汤上调 PD 肝阳上亢证模型大鼠中脑组织 TH 蛋白表达, 这可能是镇肝熄风汤改善 PD 肝阳上亢证模型大鼠易激惹程度和结膜充血的机制之一。

DA 在 DA 能神经元胞质内合成后立即被转运到单胺能囊泡中储存,未储存的 DA 自氧化生成有毒性的 DA 醌类物质^[19]。NQO-1 是一种黄素酶,它催化醌双电子还原反应,对醌及其衍生物有解毒作用^[20]。有研究显示,低活性的 NQO-1 酶代谢半醌和醌的效率降低,导致自由基毒性产物增多,从而加重神经元的损伤^[21]。NQO-1 在 DA 的自动氧化过程中有保护和抗氧化作用^[22]。本研究发现,镇肝熄风汤增加 PD 肝阳上亢证模型大鼠中脑组织 NQO-1 蛋白和 mRNA 表达,进而减少了 PD 肝阳上亢证模型大鼠中脑组织氧化应激,从而发挥了“镇肝熄风”的治疗作用。

[参考文献]

[1] 白钰,吕书勤,马晓丽. 滋肾柔经汤改善帕金森病肝肾阴虚证的非运动症状[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016,22(8):182-186.

[2] 郭旭堂,韩艳萍,梁健芬,等. 帕金森病中医病机及治法的探讨[J]. 光明中医,2015,30(11):2305-2307.

[3] 于振章,侯瀚翔. 镇肝熄风汤治疗帕金森病 34 例临床观察[J]. 河南中医,2012,32(11):1542-1543.

[4] 吴艳霞,吴婷玉,叶红,等. 镇肝熄风汤预处理对 MCAO 大鼠脑组织病理学变化和神经元凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(9):224-228.

[5] Roussakis A A, Politis M, Towey D, et al. Serotonin-to-dopamine transporter ratios in Parkinson disease: Relevance for dyskinesias [J]. Neurology, 2016, 86(12):1152-1158.

[6] Grant L M, Barnett D G, Doll E J, et al. Relationships among rat ultrasonic vocalizations, behavioral measures of striatal dopamine loss, and striatal tyrosine hydroxylase immunoreactivity at acute and chronic time points following unilateral 6-hydroxydopamine-induced dopamine depletion [J]. Behav Brain Res, 2015, 291: 361-371.

[7] Lee J A, Kim J H, Woo S Y, et al. A novel compound VSC2 has anti-inflammatory and antioxidant properties in microglia and in Parkinson's disease animal model [J]. Br J Pharmacol,2015,172(4):1087-1100.

[8] 兴桂华,王晓丽,丛欢,等. 镇肝熄风汤对帕金森病模型小鼠神经行为学及黑质 14-3-3、酪氨酸羟化酶表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(21):190-193.

[9] 邓文龙. 中医药临床与基础研究的紧密结合——《病证结合动物模型拟临床研究思路与方法》读后[J]. 中药药理与临床,2015,31(1):265-266.

[10] 颜永平,易振佳,李炜,等. 高血压大鼠肝阳上亢证的下丘脑双向凝胶电泳分析[J]. 中国医师杂志,2006,

8(3):330-333.

[11] 罗瑞静,何建成. 涤痰汤对帕金森病左旋多巴毒副反应大鼠纹状体多巴胺转运蛋白的影响[J]. 中医杂志,2011,52(16):503-505.

[12] 文晓东,王春玲. 中药及其有效成分对帕金森病模型的神经保护机制研究进展[J]. 广西中医药,2014,37(6):9-11.

[13] 杨雯晴,王晓冰,李运伦. 原发性高血压肝阳上亢证动物模型的评价与思考[J]. 山东中医杂志,2015,34(6):403-405.

[14] 刘君,王净净,钟金桥,等. 构建风眩中医临床疗效评价体系的思路与方法[J]. 中华中医药杂志,2012,27(12):3162-3164.

[15] 谭文澜,张永全,陆晖. 镇肝熄风汤治疗肝肾阴虚型帕金森病的临床研究[J]. 湖北中医药大学学报,2012,14(3):52-53.

[16] 陈丽. 镇肝熄风汤联合美多巴治疗帕金森病临床观察[J]. 实用中医药杂志,2013,29(12):1013-1014.

[17] KONG P, ZHANG B, LEI P, et al. Neuroprotection of MAO-B inhibitor and dopamine agonist in Parkinson disease [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(1): 431-439.

[18] Adler C H, Beach T G, Hentz J G, et al. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: clinicopathologic study [J]. Neurology, 2014, 83(5):406-412.

[19] Yoshioka Y, Sugino Y, Tozawa A, et al. Dopamine inhibits lipopolysaccharide-induced nitric oxide production through the formation of dopamine quinone in murine microglia BV-2 cells [J]. J Pharmacol Sci, 2016, 130(2):51-59.

[20] Glorieux C, Sandoval J M, Dejeans N, et al. Overexpression of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) and genomic gain of the NQO1 locus modulates breast cancer cell sensitivity to quinones [J]. Life Sci, 2016, 145:57-65.

[21] Choi Y H. The cytoprotective effects of ethanol extract of Ecklonia cava against oxidative stress are associated with upregulation of Nrf2-mediated HO-1 and NQO-1 expression through activation of the MAPK pathway[J]. Gen Physiol Biophys,2016,35(1):45-53.

[22] ZHANG S, Patel A, Moorthy B, et al. Omeprazole induces NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 via aryl hydrocarbon receptor-independent mechanisms: Role of the transcription factor nuclear factor erythroid 2-related factor 2 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 467(2):282-287.

[责任编辑 周冰冰]