

· 药物代谢 ·

首乌方对帕金森病模型大鼠血液和纹状体细胞外液 左旋多巴药代动力学影响的研究

孙晓芳¹, 王丹巧^{2*}, 吴兆恩², 李鹏², 牛建昭¹, 王继峰¹, 王巍³

(1. 北京中医药大学基础医学院, 北京 100029; 2. 中国中医科学院医学实验中心, 北京 100700;
3. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091)

[摘要] 目的: 采用清醒自由活动大鼠血-脑双位点微透析采样的方法, 同步探讨首乌方对左旋多巴(L-DOPA)在帕金森病(PD)大鼠血液和纹状体细胞外液药动学的影响。方法: SD大鼠分为4组, 对照组、模型组、左旋多巴组、首乌方+左旋多巴组。脑内注射6-羟基多巴胺(6-OHDA)造模, 首乌方+左旋多巴组提前ig首乌方煎剂(生药量 $18\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)6d, 各给药组单次ip L-DOPA $24\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和盐酸苄丝肼 $6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。血-脑双位点微透析采样, 分别用高效液相-荧光法(HPLC-FLD)、高效液相-电化学法(HPLC-ED)检测血液、纹状体细胞外液L-DOPA浓度。应用DAS软件拟合药动学参数。结果: 与左旋多巴组相比, 首乌方+左旋多巴组血药浓度在6个时间点升高, 纹状体细胞外液药物浓度在给药后15min时降低($P < 0.05$)。左旋多巴组、首乌方+左旋多巴组血液药动学参数分别为: $\text{AUC}(1\ 627.7 \pm 420.6)\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, $(2\ 626.4 \pm 980.6)\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$; $T_{\max} 30\text{ min}$, $(37.5 \pm 8.2)\text{ min}$, $\text{MRT}_{(0-t)}(71.98 \pm 3.19)\text{ min}$, $(83.44 \pm 9.53)\text{ min}$ 。纹状体细胞外液药动学参数分别为: $T_{\max}(50.0 \pm 15.5)\text{ min}$, $(81.0 \pm 27.3)\text{ min}$, $\text{MRT}_{(0-t)}(68.7 \pm 15.34)\text{ min}$, $(107.9 \pm 26.7)\text{ min}$ 。与左旋多巴组相比, 首乌方+左旋多巴组血液AUC增加($P < 0.05$), T_{\max} 延后($P < 0.05$), $\text{MRT}_{(0-t)}$ 延长($P < 0.05$)。纹状体细胞外液 T_{\max} 滞后($P < 0.05$), $\text{MRT}_{(0-t)}$ 延长($P < 0.05$)。结论: 首乌方可减慢L-DOPA消除, 增加血液L-DOPA的吸收, 减少纹状体L-DOPA药物浓度波动。

[关键词] 脑内微透析; 血液微透析; 首乌方; 左旋多巴; 药动学

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0111-05

Synchronous Pharmacokinetics Study on Effects of Shouwu Fang on Levodopa in Blood and in Extracellular Fluids of Striatum in Rats with Parkinson's Disease

SUN Xiao-fang¹, WANG Dan-qiao^{2*}, WU Zhao-en², LI Peng², NIU Jian-zhao¹, WANG Ji-feng¹, WANG Wei³

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Experimental Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

3. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[Abstract] **Objective:** To synchronously investigate the effects of Shouwu Fang on the pharmacokinetics of levodopa (L-DOPA) in blood and in extracellular fluids of striatum in rat with Parkinson's disease (PD), by simultaneous blood-brain microdialysis in freely moving rats. **Method:** SD rats were randomly divided into four groups; control group, model group, L-DOPA group (ip L-DOPA $24\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ and benserazide $6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), SWF + L-

[收稿日期] 20101117(007)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30772780); 中国中医科学院基本科研业务费自主选题资助项目(ZZ2006037)

[第一作者] 孙晓芳, 博士生, 从事中西医结合治疗帕金森病研究, Tel: 010-64014411-3335, E-mail: sxnfnet@263.net

[通讯作者] *王丹巧, 博士, 研究员, 硕士生导师, 从事中西医结合老年医学基础研究, Tel: 010-64014411-3335, E-mail: dq_wang96@sohu.com

DOPA group (ip *L*-DOPA pretreated with ig SWF). The rat model of Parkinson's disease was induced by injecting 6-hydrodopamine (6-OHDA) into striatum of rats, blood-brain microdialysis technique was used for simultaneously sampling. High performance liquid chromatography-fluorescence detector (HPLC-FLD) and high performance liquid chromatography-electrochemical detector (HPLC-ED) were used to detect the concentration of *L*-DOPA in blood and striatum. The data were analyzed with DAS program. **Result:** Compared with *L*-DOPA group, the blood *L*-DOPA concentration of SWF + *L*-DOPA group was increased significantly at 6 time points, the concentration in striatum was decreased at 15 min after drug administration. The blood pharmacokinetic parameters of *L*-DOPA group and SWF + *L*-DOPA group were as follows: AUC (1 627.7 ± 420.57) mg·L⁻¹·min⁻¹, (2 626.44 ± 980.6) mg·L⁻¹·min⁻¹, *T*_{max}; 30 min, (37.5 ± 8.22) min, MRT_(0-t); (71.98 ± 3.19) min, (83.44 ± 9.53) min, striatum pharmacokinetic parameters: *T*_{max}; (50 ± 15.49) min, (81 ± 27.25) min, MRT_(0-t); (68.65 ± 15.39) min, (107.91 ± 26.66) min. Compared with *L*-DOPA group, SWF + *L*-DOPA group blood AUC was increased (*P* < 0.05), *T*_{max} and MRT_(0-t) were delayed (*P* < 0.05); striatum *T*_{max} and MRT_(0-t) were delayed too (*P* < 0.05). **Conclusion:** Shouwu Fang delayed *L*-DOPA elimination, increased its absorption in blood, and reduced fluctuation of concentration in striatum.

[Key words] brain microdialysis; blood microdialysis; levodopa; Shouwu Fang; pharmacokinetics

目前,帕金森病(PD)的主要治疗方法仍是左旋多巴(*L*-DOPA)替代疗法。但*L*-DOPA长期使用会使疗效降低,并诱发运动障碍、症状波动、开-关反应等不良反应。据目前研究,上述现象的发生与PD发展导致的脑多巴胺(DA)储存能力下降有关。当*L*-DOPA血药浓度峰值超过治疗阈,而神经元对DA水平波动缓冲能力丧失时,症状波动的发生与血药浓度,特别是脑内浓度明显相关^[1-3]。*L*-DOPA制剂半衰期和疾病严重程度是波动性刺激形成的主要因素。因此,如何科学合理地使用*L*-DOPA,以较小的剂量,发挥较大的生物效应,减少波动性刺激及不良反应,是目前面临的重要课题。首乌方由何首乌、鹿茸、天麻、钩藤、厚朴等中药组成,是在中医理论指导下针对PD选出的合理中药处方。以往的研究表明,临床使用首乌方可以协同美多芭发挥作用,减少美多芭用量。动物实验显示其可能通过影响兴奋性毒性、氧化损伤等因素减小*L*-DOPA的神经损伤^[4-7]。尚未见首乌方对*L*-DOPA药动学影响的研究报道。本实验应用血-脑双位点微透析采样技术,同步观察首乌方对PD大鼠血液和纹状体细胞外液中*L*-DOPA的药代动力学影响,以进一步探讨首乌方治疗PD的作用机制。

1 材料

1.1 动物 SD大鼠,雄性,体重200~250g,清洁级,中国药品生物制品检定所,SCXK(京)2005-0004。

1.2 药品 首乌方(由何首乌20g,鹿茸2g,天麻10

g,钩藤15g,厚朴15g等中药组成)煎剂为本实验室自制,2次水煎液合并浓缩为生药量1.8g·mL⁻¹。

1.3 试剂 水杨酸钠、6-羟基多巴胺、庚烷磺酸钠、辛烷磺酸钠、磷酸购自Sigma公司,色谱纯。乙腈、乙酸和甲醇为Fisher Chemicals公司产品,色谱纯。磷酸二氢钾、乙二醇四乙酸二钠、氯化钾、磷酸二氢钠为北京化工厂产品,均为分析纯。左旋多巴注射液为上海福达制药有限公司产品,批号040701。复方氯化钠注射液为北京双鹤药业股份有限公司产品,批号0807092。

1.4 仪器 微透析系统:CMA/12探针(透析膜长4mm)及探针套管、CMA/20 elite血液探针(透析膜长10mm),五通转环清醒动物活动装置(美国instech公司)、CMA/402微量泵、CMA/470低温样品自动收集器。手术使用设备:立体定位仪STRONG8003、动物体温维持仪269001、颅钻/90-102。高效液相色谱检测系统:Aglient1200、G1321A荧光检测器、Aglient1化学工作站、MERCK Lichrospher 100 C₁₈分析柱(5 μm,4 mm × 250 mm),预柱Nova-Pak C₁₈。Antec Decade II SDC电化学监测器、Clarity Lite工作站, Antec Leyden BV C₁₈分析柱(3 μm,2.1 mm × 100 mm)。

2 方法

2.1 动物分组、给药及微透析过程 大鼠随机分为4组,对照组、模型组、左旋多巴组(*L*-DOPA)、首乌方+左旋多巴组(SWF + *L*-DOPA),每组6只。各组大鼠ip 1%戊巴比妥钠(40 mg·kg⁻¹)麻醉。埋入探

针套管于纹状体内(A: +0.2 mm, L: +3 mm, V: 7.5 mm),用牙科水泥固定。各造模组纹状体内缓慢注射0.2%的6-OHDA生理盐水溶液($32 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, $1 \mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$),对照组注射相应体积的生理盐水。造模当天首次投药,首乌方+左旋多巴组ig首乌方煎剂(生药量 $18 \text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)6 d,其他组ig等量常水。第6天以同样方法麻醉大鼠,左侧颈静脉插入血探针,复方氯化钠灌流过夜。大鼠腹腔埋植导管,从背部引出并固定,用于次日微透析过程中大鼠腹腔给药。

第7天大鼠清醒自由活动状态下插入脑探针,进行血、脑双位点微透析。双位点探针用复方氯化钠以 $2.5 \mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速度灌流,平衡60 min之后开始收集透析液,每15 min收集1管。取前4管透析液测定目标检测物,计算均值作为基础水平(0 min)。之后,各组大鼠经腹腔留置的导管注射给药,左旋多巴组和首乌方+左旋多巴组ip L-DOPA $24 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和盐酸苄丝肼 $6 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,对照组和模型组ip等量生理盐水,收集血、脑透析液至给药后420 min。

2.2 色谱分析 高效液相色谱-荧光法(HPLC-FLD)测定血透析液中L-DOPA含量:色谱柱为MERCK Lichrospher 100 C₁₈($5 \mu\text{m}$, $4 \text{mm} \times 250 \text{mm}$),预柱Nova-Pak C₁₈,柱温 $35 \text{ }^\circ\text{C}$,激发波长 278 nm ,发射波长 325 nm ,流动相乙二胺四乙酸二钠($0.08 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$),磷酸二氢钾($70 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$),庚烷磺酸钠($2.08 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$),甲醇(10%)。流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,进样量 $20 \mu\text{L}$ 。高效液相色谱-电化学法(HPLC-ED)测定纹状体透析液中L-DOPA含量:色谱柱为Antec Leyden BV C₁₈分析柱($3 \mu\text{m}$, $2.1 \text{mm} \times 100 \text{mm}$)。Antec Decade II SDC电化学检测器,玻璃碳电极和Ag/AgCl参考电极,工作电压为 0.52 V 。流动相乙二胺四乙酸二钠($0.027 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)、辛烷磺酸钠($0.74 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)、氯化钾($2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)、磷酸二氢钠($100 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)、甲醇(15%)、乙腈(1%)、乙酸(0.05%),用磷酸调pH至3.32。流速 $0.2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,进样量 $20 \mu\text{L}$ 。

本实验室前期已开展了HPLC-FLD和HPLC-ED法有关方法学考察研究,并单独形成研究文章。HPLC-FLD法测定L-DOPA在 $50 \sim 1000 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 线性关系良好($r = 0.9999$)。HPLC-ED法测定L-DOPA在 $0.5 \sim 500 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 线性关系良好

($r = 0.9999$)。

2.3 微透析探针体外回收率测定 血探针放置于 $5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的L-DOPA对照液,脑探针放置于 $50 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的L-DOPA对照液,保持温度为 $37 \text{ }^\circ\text{C}$,用复方氯化钠 $2.5 \mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ 灌流,平衡60 min后,连续收集透析液,每15 min 1管,共3管。血探针透析液、脑探针透析液分别用HPLC-FLD, HPLC-ED法测定L-DOPA的浓度。探针体外回收率=3管透析液L-DOPA浓度均值/对照液L-DOPA浓度。测定脑探针回收率为 0.18 ± 0.04 ($n = 11$),血探针回收率为 0.34 ± 0.06 ($n = 9$)。

2.4 数据处理 采用DAS软件(Mathematical Pharmacology Professional Committee of China)处理透析液样品数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用 t 检验。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 首乌方对PD大鼠血液L-DOPA药代动力学的影响 大鼠ip L-DOPA后,药物迅速吸收入血,测得血药浓度-时间曲线,用DAS程序拟合符合一室模型,给药300 min后左旋多巴组恢复到基础水平,360 min后首乌方+左旋多巴组恢复到基础水平。与左旋多巴组相比,首乌方+左旋多巴组血药浓度在6个时间点升高(图1,表1),血药浓度达峰时间(T_{max})延后7.5 min($P < 0.05$);药物体内平均驻留时间 $\text{MRT}_{(0,t)}$ 延长($P < 0.05$),药-时曲线下面积(AUC,以梯形法由 $\text{AUC}_{(0,t)}$ 和 $\text{AUC}_{(0,\infty)}$ 相加而得)增加($P < 0.05$)(表2)。

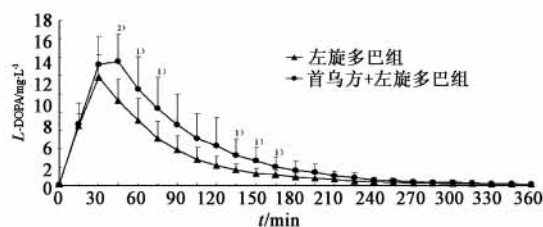


图1 腹腔给药后大鼠血液中L-DOPA浓度-时间曲线($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)
与左旋多巴组相比¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$

3.2 首乌方对PD大鼠纹状体细胞外液L-DOPA药代动力学的影响 药物吸收入血后,迅速通过血脑屏障分布至纹状体内,测得各组纹状体细胞外液药物浓度-时间曲线,用DAS程序拟合符合一室模型(图2),左旋多巴组105 min后恢复到基础水平,首乌方+左旋多巴组150 min后恢复到基础水平。与左旋多巴组相比,首乌方+左旋多巴组纹状体细胞

表 1 腹腔给药后 L-DOPA 血药浓度和纹状体细胞外液浓度的动态变化 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

mg·L⁻¹

t /min	血液 L-DOPA 浓度		纹状体细胞外液 L-DOPA 浓度	
	左旋多巴组	首乌方 + 左旋多巴组	左旋多巴组	首乌方 + 左旋多巴组
0	0.136 ± 0.100	0.082 ± 0.054	0.033 ± 0.017	0.026 ± 0.002
15	6.501 ± 2.513	6.711 ± 1.164	0.129 ± 0.069	0.050 ± 0.021 ²⁾
30	11.815 ± 2.432	13.204 ± 3.068	0.340 ± 0.262	0.163 ± 0.186
45	9.266 ± 2.276	13.556 ± 2.907 ¹⁾	0.474 ± 0.393	0.192 ± 0.166
60	7.103 ± 2.341	10.534 ± 3.523 ²⁾	0.442 ± 0.334	0.216 ± 0.131
75	5.150 ± 1.910	8.385 ± 3.468 ²⁾	0.356 ± 0.269	0.175 ± 0.095
90	3.883 ± 1.506	6.626 ± 3.366	0.279 ± 0.251	0.140 ± 0.089
105	2.841 ± 1.312	5.105 ± 2.763	0.206 ± 0.217	0.112 ± 0.049
120	2.147 ± 0.981	4.353 ± 3.064	0.170 ± 0.180	0.103 ± 0.051
135	1.679 ± 0.690	3.302 ± 1.790 ³⁾	0.122 ± 0.143	0.094 ± 0.050
150	1.326 ± 0.527	2.699 ± 1.441 ²⁾	0.068 ± 0.051	0.073 ± 0.037
165	1.162 ± 0.531	2.056 ± 1.049 ²⁾	0.066 ± 0.052	0.068 ± 0.038
180	0.917 ± 0.497	1.648 ± 0.980	0.064 ± 0.053	0.061 ± 0.035
225	0.477 ± 0.274	0.882 ± 0.521	0.041 ± 0.030	0.049 ± 0.027
270	0.286 ± 0.280	0.369 ± 0.167	0.035 ± 0.028	0.048 ± 0.025
315	0.182 ± 0.195	0.243 ± 0.151	0.035 ± 0.025	0.046 ± 0.025
360	0.160 ± 0.183	0.161 ± 0.097	0.033 ± 0.021	0.043 ± 0.024

注:与左旋多巴组相比¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 180 min 后两组间数据无显著差异,部分时间点未列出。

表 2 腹腔给药后大鼠血液、纹状体细胞外液 L-DOPA 药代动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

药代动力学参数	血液		纹状体细胞外液	
	左旋多巴组	首乌方 + 左旋多巴组	左旋多巴组	首乌方 + 左旋多巴组
AUC/mg·L ⁻¹ ·min ⁻¹	1 627.7 ± 420.57	2 626.44 ± 980.6 ¹⁾	129.94 ± 60.72	93.18 ± 63.72
T _{1/2} /min	79.880 ± 43.33	63.43 ± 23.71	100.34 ± 72.17	103.65 ± 64.66
T _{max} /min	30	37.5 ± 8.22 ¹⁾	50 ± 15.49	81 ± 27.25 ¹⁾
C _{max} /mg·L ⁻¹	11.83 ± 2.7	14.67 ± 2.99	0.52 ± 0.46	0.32 ± 0.13
MRT _(0-t) /min	71.98 ± 3.19	83.44 ± 9.53 ¹⁾	68.65 ± 15.39	107.91 ± 26.66 ¹⁾

注:与左旋多巴组相比¹⁾ $P < 0.05$ 。

外液药物浓度在给药后 15 min 时降低 ($P < 0.05$), T_{max} 滞后 ($P < 0.05$), MRT_(0-t) 延长 ($P < 0.05$) (表 2)。

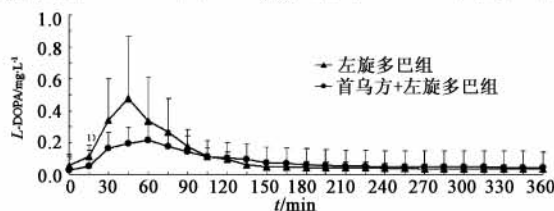


图 2 腹腔给药后大鼠纹状体细胞外液中左旋多巴浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n=6$)
与左旋多巴组相比¹⁾ $P < 0.05$

3.3 生理盐水对纹状体细胞外液 L-DOPA 水平的影响 各组大鼠纹状体细胞外液 L-DOPA 基础水平无显著差异。对照组和模型组大鼠 ip 生理盐水后,纹状体细胞外液 L-DOPA 水平无变化。

4 讨论

外源性 L-DOPA 被吸收入血后,分布到纹状体、黑质等靶组织补充 DA 递质的不足,发挥治疗 PD 的作用。但其血药浓度,特别是脑内浓度的不稳定,是引起纹状体 DA 受体“脉冲”样刺激,诱发运动障碍、症状波动等不良反应的重要因素^[8]。已有研究表明,长效多巴胺制剂可以获得更好的疗效,同时避免

脉冲式刺激对黑质纹状体通路的影响,减少运动并发症的发生^[9]。因此,药动学可作为中药协同 L-DOPA 治疗 PD 研究的新切入点。本实验从药动学角度探讨首乌方协同美多芭治疗的作用机制,同步研究首乌方对 L-DOPA 血液、纹状体细胞外液药动学的影响情况,可以为临床合理用药、提高疗效、降低副作用提供更直接、更确切的依据。

PD 属于中医“颤证”范畴,中医学认为本病属本虚标实:肝肾阴虚,气血不足为本;风,火,痰,瘀为标。首乌方以入肝肾两经的何首乌为主药,补益肝肾,强筋壮骨,辅以天麻、钩藤平肝熄风,佐以厚朴下气消痰,共奏补肝肾、益精血、祛风止颤之功效。首乌方临床配合美多芭治疗 70 例帕金森病患者,总有效率为 68.6%,取得了比单用美多芭(51.4%)更为显著的临床疗效,美多芭用量较对照组减少 31.8%^[4]。本室的前期研究发现,首乌方在利血平所致的 PD 小鼠模型中,可以协同美多芭增加脑匀浆中 DA 水平^[5],可以降低 PD 大鼠 L-DOPA 诱发的脑内羟自由基的增高^[6]。现代药理学研究也证明,方中主药天麻及其有效成分可以通过影响兴奋性毒性、一氧化氮(NO)系统、胶质细胞、生物膜、氧化损伤及细胞凋亡等因素起到神经保护作用^[7]。

本研究结果显示,首乌方可对 L-DOPA 血液药动学和纹状体细胞外液药动学过程产生不同的影响。给予首乌方后,血液、纹状体细胞外液 T_{max} 和 $MRT_{(0-t)}$ 均显著延后,提示首乌方可延缓 L-DOPA 的代谢和消除。与左旋多巴组相比,首乌方 + 左旋多巴组血药浓度和 AUC 提高,但纹状体细胞外液药物水平 15min 时降低,其他时间点无差异,提示首乌方增加血液 L-DOPA 的吸收,但不提高脑内的药物水平,并可延缓纹状体细胞外液药物浓度的升高。由此推测,首乌方可以稳定纹状体 L-DOPA 药物浓度,

使脑内药物浓度较长时间维持在有效水平,减少波动范围,对多巴胺受体产生持续性刺激,以提高 L-DOPA 的疗效,减少运动障碍发生。这可能是首乌方协同 L-DOPA 治疗 PD 的新机制。

[参考文献]

- [1] 周宏灏,颜光美,包定元,等.药理学[M].北京:科学出版社,2007:115.
- [2] Zeng B Y, Pearce R K, MacKenzie G M, et al. Alterations in preproenkephalin and adenosine-2a receptor mRNA, but not preprotachykinin mRNA correlate with occurrence of dyskinesia in normal monkeys chronically treated with L-DOPA[J]. Eur J Neurosci, 2000, 12(3):1096.
- [3] Olanow C W, Agid Y, Mizuno Y, et al. Levo DOPA in the treatment of Parkinson's disease; current controversies[J]. Mov Disord, 2004, 19(9):997.
- [4] 崔玲,于向东,崔军.自拟补肾平颤方配合美多芭片治疗帕金森病的临床疗效观察[J].中国中西医结合杂志,2003,23(7):504.
- [5] 王巍,赵德忠,孙晓芳,等.首茸方对利血平小鼠脑内多巴胺及其代谢产物的影响[J].中国中药杂志,2002,27(5):368.
- [6] 王巍,赵德忠,孙晓芳,等.中药首茸方对左旋多巴诱发帕金森病大鼠脑内羟自由基增高的影响[J].中国中西医结合杂志,2003,23(特):50.
- [7] 孙晓芳,王巍,王丹巧,等.天麻及其制剂神经保护机制的研究进展[J].中国中药杂志,2004,29(4):292.
- [8] 龙启才,袁进,赵树进.左旋多巴治疗帕金森病致症状波动的药动学机制[J].中国药房,2001,12(6):374.
- [9] 张振涛,曹学兵,孙圣刚.左旋多巴治疗帕金森病若干问题的新认识[J].国际神经病学神经外科学杂志,2006,33(5):417.

[责任编辑 聂淑琴]