

阴虚动风证帕金森病异动症大鼠大麻素 CB1 受体变化及复方地黄方的干预作用

滕龙^{1,2}, 洪芳¹, 何建成¹

(1. 上海中医药大学, 上海 201203; 2. 浙江医院, 浙江, 杭州 310013)

【摘要】 目的 探讨阴虚动风证帕金森病(PD)异动症(LID)大鼠纹状体内大麻素 CB1 受体的表达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 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、假手术组大鼠为对照,每组 6 只。分别在 4 周、6 周进行神经行为学检测后,处死大鼠并取纹状体,应用 Western blot 法测定各组大鼠纹状体内大麻素 CB1 受体的表达情况。**结果** LID 大鼠随造模时间延长,AIM 评分呈增加趋势($P < 0.05$),旋转启动时间呈缩短趋势($P > 0.05$),旋转持续时间呈增加趋势($P < 0.01$),剂峰旋转圈数呈减少趋势($P > 0.05$),复方地黄方可改善上述变化。LID 大鼠大麻素 CB1 受体表达增加,且随造模时间延长呈现减少趋势($P < 0.01$),而复方地黄方干预后大麻素 CB1 受体的表达呈现逐渐增加的趋势($P < 0.01$)。**结论** LID 模型大鼠大麻素 CB1 受体的含量明显升高,其变化能够较好的反映阴虚动风证的严重程度,复方地黄方干预 LID 模型大鼠可能是通过激活纹状体内大麻素 CB1 受体,抑制兴奋性氨基酸(主要是谷氨酸)的释放和诱导细胞发生级联反应来减弱神经元的兴奋性,从而起到减轻 L-dopa 的兴奋毒性的作用。

【关键词】 帕金森病;异动症;阴虚动风证;大麻素 CB1 受体;复方地黄方

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2016) 01-0031-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2016.01.006

Effects of compound rehmannia prescription on the cannabinoid receptor 1 in rats with wind syndrome due to deficiency of Yin in levodopa-induced dyskinesia (LID) in Parkinson's disease

TENG Long^{1,2}, HONG Fang¹, HE Jian-cheng¹

(1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;

2. Zhejiang Hospital, Hanzhou 310013, China)

【Abstract】 Objective To explore the effect of compound rehmannia prescription on cannabinoid receptor 1 in the rats with wind syndrome due to deficiency of Yin in levodopa-induced dyskinesia (LID) in Parkinson's disease. **Method** A unilateral injection of 6-hydroxydopamine into the substantia nigra was performed to establish a Sprague-Dawley rat model of Parkinson's disease. The models were intraperitoneally injected with 50 mg/kg levodopa and 12.5 mg/kg benserazide for two weeks to prepare LID models with Wind syndrome due to deficiency of Yin. The models were randomly divided into LID group and compound rehmannia prescription groups. Moreover, the normal group and sham-operated group were set

【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);上海市卫生计生委科研基金(20144Y0151);浙江省中医药优秀青年人才基金项目(2016ZQ005);上海中医药大学预算内科科研项目(2013JW25)。

【作者简介】 滕龙(1985-),男,医学硕士,主要从事中医证候研究。

【通讯作者】 何建成(1966-),男,教授,博士生导师,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。

up, 6 rats in each group. Neurological behavior was tested after treatment for four weeks and six weeks, respectively. Then the rats were sacrificed, the brain was removed immediately and the corpus striatum was dissected out. The expression of cannabinoid receptor 1 was examined by Western blotting. **Result** With the prolonged time of levodopa treatment, the LID rats with wind syndrome due to deficiency of yin showed an increasing tendency of AIM scores ($P < 0.05$), shortening of the rotation start time ($P > 0.05$), a tendency of increased duration of continuous rotation time ($P < 0.01$) and a reducing tendency of peak rotation rate ($P > 0.05$). Compound rehmannia prescription improved the above mentioned neurological behavior. The expression of cannabinoid receptor 1 showed an increasing tendency in the LID groups compared with that in the normal groups. But with the prolonging time of levodopa treatment, the expression of cannabinoid receptor 1 in the LID groups showed a decreasing tendency ($P < 0.01$). The expression of cannabinoid receptor 1 had an increasing tendency after the treatment with compound rehmannia prescription ($P < 0.01$). **Conclusions** The expression of cannabinoid receptor 1 has an increasing tendency in LID rats with wind syndrome due to deficiency of yin. The changes can well reflect the severity of wind syndrome due to deficiency of yin. We would hypothesize that the treatment with compound rehmannia prescription may activate the cannabinoid receptor 1 in LID rats, inhibiting the release of excitatory amino acids, decreasing the excitability of neurons and inducing cell cascade, and finally reduce the excitatory toxicity of levodopa.

【Key words】 Parkinson's Disease; Levodopa-induced dyskinesia; Wind syndrome due to deficiency of yin; Cannabinoid receptor 1; Compound rehmannia prescription

Corresponding author: HE Jian-cheng, E-mail: hjc8163@163.com

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是好发于中老年人的中枢神经退行性疾病,主要病理改变是中脑黑质致密部多巴胺(dopamine, DA)能神经元退行性变,临床上以静止性震颤、运动迟缓、肌张力增高和姿势平衡障碍为典型症候群。左旋多巴(L-dopa)是治疗PD的“金标准”药物,但长期使用可引起各种运动并发症,较为突出者如异动症(levodopa-induced dyskinesia, LID),给PD患者的生活带来了很大的困扰^[1-2]。中医学的研究成果和可靠的疗效为PD患者的临床治疗带来了一线曙光。众多的研究证明,中医药不仅可以提高PD的临床疗效,同时可降低L-dopa诱发的LID等并发症^[3]。我们前期遵循循证医学原则,从文献整理入手,发现PD及LID在中医学中以阴虚动风证为多^[4],复方地黄方便是以此为理论依据,并结合临床体会,研制而成的具有滋肾补肝、平肝熄风等作用治疗PD及LID的中药复方(已获国家发明专利,ZL200810043734.2),临床应用取得了满意疗效^[5-6]。

我们课题组前期曾采用2点法偏侧注射6-OH-DA损毁黑质,进一步腹腔注射L-dopa+苄丝肼2周,成功制备了阴虚动风证帕金森病LID大鼠模型^[7],并在此基础上开展了相关机理和物质基础的研究。新近的研究发现,以大麻素系统为代表的非多巴胺代偿机制在PD及其LID的发生发展过程中起着重要作用,大麻素CB1受体的研究得到了国内外学者的极大关注^[8]。本研究在前期研究的基础上,研究大麻素CB1受体在PD异动症模型大鼠纹

状体内的表达及复方地黄方的干预作用,籍以探寻中医药治疗PD及LID机理及内在基础,为今后的临床研究提供思路。

1 材料与方方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SPF级SD大鼠,4~6周龄,雄性,体重180~200g,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

6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA):美国Sigma公司产品;阿扑吗啡(apomorphine, APO):美国Sigma公司产品;抗坏血酸:美国Sigma公司产品;美国Sigma公司产品;左旋多巴干粉:美国Sigma公司产品(批号:192K1885);苄丝肼:美国Sigma公司产品(批号:BCBB8323)。复方地黄方(由熟地黄、白芍、钩藤、丹参、全蝎等组成)。按既定工艺煎煮成汤药,浓度为5.18g/mL,由上海雷允上药材有限公司代加工。大鼠中药的每日用量,按孙瑞元方法计算^[9]。DB=DA×KB/KA, DB:标准体重大鼠每日用量, 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

抗体(anti-cannabinoid receptor 1):美国 Abcam 公司产品(货号:ab23703); β -actin(内参):美国 CST 公司产品(货号:#4970);山羊抗兔二抗:碧云天公司产品。

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;分析天平:Sartorius Analytic, 910324;Western blot 电泳及转膜装置:美国 Bio-Rad 公司;超速离心机:LE80K 型,Beckman 公司产品。

1.2 阴虚动风证 LID 大鼠模型制备

动物术前按常规进行行为测试,确认无异常旋转行为后,用 3% 戊巴比妥钠 50 mg/kg 腹腔注射麻醉。然后将大鼠固定于脑立体定位仪上,头部去毛,苯扎溴铵(商品名:新洁尔灭)常规消毒。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。以前囟为准,根据包新民等^[10]著大鼠脑立体定位图谱,确定右侧黑质二坐标: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 μ L 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)注入右侧黑质部(以 1.0 mm/min 速度缓慢进针),每孔 3 μ L,注射速度为 1 μ L/min,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,缝合切口皮肤,肌肉注射庆大霉素 7 d,待动物清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。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 7 次者为合格的 PD 模型^[11]。

将成功 PD 模型大鼠给予腹腔注射 L-dopa + 苄丝肼(50 mg/kg L-dopa 和 12.5 mg/kg 苄丝肼,即 L-dopa 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^[12]。

1.3 分组及给药

1.3.1 分组方法

采用区层随机法,将阴虚动风证 LID 模型大鼠随机分为 4 组:阴虚动风证 LID4 周、6 周模型组、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

阴虚动风证 LID 模型组大鼠在腹腔注射 L-dopa + 苄丝肼(50 mg/kg L-dopa 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 L-dopa + 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。

1.3.3 样本处理

(1)取大鼠纹状体

每组大鼠进行最后一次行为学检测后,给 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。

(2)实验步骤

实验步骤主要有提取总蛋白,配制分离胶和堆积胶,加样,电泳,转膜,封闭,加入抗体,显影,分析。

1.4 观察指标

1.4.1 阴虚动风证 LID 大鼠神经行为学观察

LID 大鼠模型的行为学观察内容主要有异常不自主动作(abnormal involuntary movement, AIM)评分、旋转启动时间、剂峰旋转圈数、旋转持续时间。

(1)AIM 评分

大鼠于注射 L-dopa 4 周、6 周后进行 AIM 评分,每次评定结果由经用药后每间隔 35 min 的 AIM 总分数组成,每次连续评定 4 组数据,持续 140 min,4 次评分之和为最终得分。

(2)L-dopa 诱导后对侧旋转行为的评定

大鼠在腹腔注射 L-dopa 一日量后进行行为学观察,记录应用 L-dopa 后旋转启动时间、剂峰旋转圈数以及旋转持续时间。

1.4.2 阴虚动风证 LID 大鼠纹状体内大麻素 CB1

受体的变化

应用 Western blot 法和测定各组大鼠纹状体内大麻素 CB1 受体的表达情况。

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 版软件对数据进行齐性检验及分析,采用单因素方差分析(ANOVA),4 周与 6 周比较,使用 T 检验处理实验数据。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 阴虚动风证 LID 模型大鼠神经行为学的变化及复方地黄方的干预作用

阴虚动风证 LID 模型大鼠随造模时间的延长,其 AIM 评分呈逐渐增加的趋势,造模 6 周与 4 周时

相比,差异有显著性($P < 0.05$);复方地黄方干预 4 周、6 周后,与 LID 模型组相比较,差异有显著性($P < 0.001$)。复方地黄方组随着干预时间的延长,旋转启动时间呈逐渐增加的趋势,6 周时与 4 周时相比较,差异有显著性($P < 0.05$);复方地黄方组干预 6 周与 LID 模型组 6 周相比较,差异有显著性($P < 0.01$)。

阴虚动风证 LID 模型大鼠旋转持续时间随造模时间的延长,有增加的趋势,造模 6 周与造模 4 周相比较,持续时间有增加,差异有显著性($P < 0.01$);复方地黄方组随干预时间的延长,大鼠旋转持续时间呈逐渐缩短趋势,6 周与 4 周比较,差异有显著性($P < 0.01$);复方地黄方干预 4 周、6 周后与 LID 模型组相比较,差异有显著性($P < 0.01$, 或 $P < 0.001$)。见表 1。

表 1 复方地黄方干预后阴虚动风证 LID 模型大鼠神经行为学的变化($n, \bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Effect of the compound formula rehmannia on the activities of AIM, time (seconds) to commencement of rotational behavior, the duration (minutes) of rotational behavior, the number of peak rotations to the contralateral side in the Parkinson's disease rats with levodopa-induced dyskinesia with Yin deficiency stirring wind pattern($n, \bar{x} \pm s$)

组别 Groups	AIM 评分 Involuntary movement scores (AIM)		旋转启动时间 Time to commencement of rotational behavior (seconds)		旋转持续时间 Duration of rotational behavior (minutes)		剂峰旋转圈数 Number of peak rotations to the contralateral side (rotations/5 minutes)	
	4 周 4 weeks	6 周 6 weeks	4 周 4 weeks	6 周 6 weeks	4 周 4 weeks	6 周 6 weeks	4 周 4 weeks	6 周 6 weeks
正常对照组 Control	0	0	0	0	0	0	0	0
假手术组 Sham operated	0	0	0	0	0	0	0	0
LID 模型组 Model	39.17 ± 4.69	45.33 ± 2.50 [◆]	333.50 ± 142.11	227.33 ± 132.88	212.08 ± 43.59	226.33 ± 11.55 ^{◆◆}	196.00 ± 63.50	158.17 ± 82.54
复方地黄方组 Compound Formula Rehmannia	28.83 ± 5.95 [■]	24.33 ± 5.20 [■]	354.17 ± 241.27	534.33 ± 289.97 ^{■◆}	167.50 ± 22.87 [■]	124.33 ± 16.48 ^{■◆◆}	137.17 ± 85.13	134.33 ± 89.87

注:组间比较;与 LID 模型组比较;■ $P < 0.01$ ■■ $P < 0.001$;组内比较;与 4 周组比较;◆ $P < 0.05$ ◆◆ $P < 0.01$ 。

Note. Intergroup comparison; vs. the model group; ■ $P < 0.01$ ■■ $P < 0.001$. Intragroup comparison; vs. the 4 weeks group after treatment; ◆ $P < 0.05$ ◆◆ $P < 0.01$.

2.2 复方地黄方干预后阴虚动风证 LID 模型大鼠纹状体内 CB1 受体表达情况

阴虚动风证 LID 模型组大鼠纹状体内 CB1 受体与内参蛋白条带密度比值较正常对照组、假手术组相比较,均明显升高,差异有显著性($P < 0.001$);阴虚动风证 LID 模型 6 周组较 4 周组相比较,大鼠纹状体内 CB1 受体与内参蛋白条带密度比值明显

降低,差异有显著性($P < 0.001$)。复方地黄方 4 周组与 LID 模型 4 周组比较,差异有显著性($P < 0.01$);复方地黄方 6 周组与 LID 模型 6 周组比较,差异有显著性($P < 0.001$)。复方地黄方 6 周组较 4 周组相比较,大鼠纹状体内 CB1 受体与内参蛋白条带密度比值升高趋势更明显,差异有显著性($P < 0.001$)。见表 2、图 1。

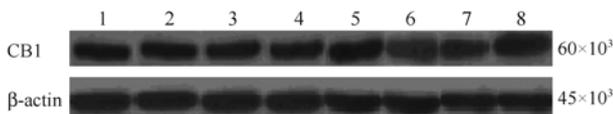
表 2 复方地黄方干预后 LID 模型大鼠纹状体内 CB1/GAPDH 的比较($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Tab. 2 Effect of compound formula rehmannia on the CB1/GAPDH level in the corpus striatum of levodopa-induced dyskinetic rats($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别 Groups	4 周 4 weeks	6 周 6 weeks
正常对照组 Control	0.480 ± 0.026	0.481 ± 0.029
假手术组 Sham operated	0.480 ± 0.029	0.480 ± 0.031
LID 模型组 Model	0.724 ± 0.012 ■▲	0.650 ± 0.012 ■▲●
复方地黄方组 Compound formula rehmannia	0.779 ± 0.025 ■▲★	0.929 ± 0.035 ■▲★★●

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:★ $P < 0.01$ ★★ $P < 0.001$ 。组内比较:与 4 周组比较:● $P < 0.001$ 。

Note. Intergroup comparison; vs. the control group: ■ $P < 0.001$; vs. the sham operated group: ▲ $P < 0.001$; vs. the model group: ★ $P < 0.01$ ★★ $P < 0.001$. Intragroup comparison; vs. the 4 week group: ● $P < 0.001$.



注:1:正常对照 4 周组;2:正常对照 6 周组;3:假手术 4 周组;4:假手术 6 周组;5:LID 模型 4 周组;6:LID 模型 6 周组;7:复方地黄方 4 周;8:复方地黄方 6 周组。

图 1 Western blot 法显示各组大鼠纹状体内 CB1 受体表达量的变化

Note. 1: Control group at 4 weeks after treatment; 2: Control group at 6 weeks after treatment; 3: Sham operated group at 4 weeks after treatment; 4: Sham operated group at 6 weeks after treatment; 5: Model group at 4 weeks after treatment; 6: Model group at 6 weeks after treatment; 7: Compound formula rehmannia group at 4 weeks after treatment; 8: Compound formula rehmannia group at 6 weeks after treatment.

Fig. 1 Western blot shows the changes of CB1 receptor expression in the rats of each group

3 讨论

LID 模型大鼠出现不自主的神经行为学表现是 L-dopa 产生神经毒性的结果。我们的实验研究也证实了 L-dopa 具有神经毒性。最近的大量研究表明,PD 及 LID 的发生与大麻素受体的改变关系密切^[13]。目前已知的大麻素受体主要分为 CB1 和 CB2 两种受体,两者均为 G 蛋白偶联受体^[14]。CB1 受体主要分布在中枢神经系统(主要在基底节区含量丰富),并在 GABA 及谷氨酸神经元突触末梢表达。其配体为 eCB,主要由突触后神经元按需合成,并且与经典的突触传递相反的方式作用于突触前膜的 CB1 受体,反馈性的抑制突触前的 GABA 及谷氨酸神经递质的释放,对运动活动进行调控^[15]。PD

和 LID 模型大鼠其表现出的神经行为学变化与纹状体内 CB1 受体的表达密切相关。当 CB1 受体被激活后,会明显改善帕金森病 LID 大鼠的神经行为学表现,神经行为学的严重程度与纹状体内 CB1 受体的表达呈现负相关。神经行为学表现越严重,其纹状体内 CB1 受体的表达越低。反之,神经行为学表现越轻,其纹状体内 CB1 受体的表达越高。

有报道显示,当长期使用 L-dopa 来治疗的 PD 动物模型诱发 LID 后,纹状体内 CB1 受体信号传导与 PD 相比较呈现减弱的趋势^[16-17]。已有研究显示^[18-19],LID 时大鼠脑内 CB1 受体的表达发生了改变,主要表现损毁侧纹状体内 CB1 受体的表达较 PD 相比较呈降低趋势。本实验研究亦发现阴虚动风证 LID 模型大鼠在纹状体内大麻素 CB1 受体的表达呈现上调趋势,但随着造模时间的延长,其纹状体内大麻素 CB1 受体表达呈现下调趋势。这与文献研究^[20]结果一致。L-dopa 由于其半衰期较短,其波动性也较大,这种非生理性的波动性刺激,随着治疗时间的延长可能会引起中型多棘神经元所介导信号通路的改变,并直接影响到直接和间接通路,导致纹状体内谷氨酸系统过度活化^[21],引起大麻素 CB1 受体代偿性增多。

本研究在前期研究的基础上,应用治疗 PD 及 LID 的有效方——复方地黄方进行干预研究,复方地黄方中熟地黄补肾益精,滋阴养血,固本培元为君药。白芍养肝血,滋肝阴,柔肝气,为养血濡筋,缓急止颤之良药;钩藤熄风定惊,化痰舒筋。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、化瘀。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。全方共奏滋补

肝肾,平肝熄风、化痰祛瘀、解毒散结之功效^[22]。我们的研究发现,复方地黄方组大鼠纹状体内 CB1 受体的表达较 LID 模型组呈升高趋势,并且随着复方地黄方干预时间的延长,大鼠纹状体内 CB1 受体升高趋势更明显。我们推测复方地黄方可能通过激活纹状体内大麻素 CB1 受体,使 CB1 受体的表达升高,进而抑制兴奋性氨基酸(主要是谷氨酸)的释放,从而减轻了兴奋性毒性的结果^[23]。复方地黄方也可能是通过增加纹状体内大麻素 CB1 系统的信号传导来调节直接通路和间接通路失衡的状态,起到内源性保护的作用。

总之,阴虚动风证 LID 时,模型大鼠处于 L-dopa 反复波动性刺激 DA 受体的过程中,可导致皮质纹状体 Glu 受体磷酸化, Glu 投射超敏,兴奋性毒性增加,大麻素 CB1 受体的信号传导相对减弱,共同促使运动并发症的发生,使得模型大鼠产生神经行为学表现。以滋阴熄风为主的中药复方地黄方对阴虚动风证帕金森病 LID 模型大鼠能够明显缓解其的动风特征,能明显清除自由基和降低兴奋性毒性,从而起到“减毒增效”的作用。

参 考 文 献

- [1] Pezzoli G, Zihl M. Levodopa in Parkinson's disease: from the past to the future [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(4): 627-635.
- [2] Sethi KD. The impact of levodopa on quality of life in patients with Parkinson disease [J]. *Neurologist*, 2010, 16(2): 76-83.
- [3] He JC, Yuan CX, Wei HC, et al. Treatment of Parkinson's disease [J]. *J Trad Chin Med*, 2004, 24(4): 303-308.
- [4] 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.
- [5] 何建成. 帕金森病中医药治疗的再思考—兼谈“滋肾平肝,活血化痰,蠲痰散结”是帕金森病的基本治法 [J]. *中医药通报*, 2005, 4(1): 12-14.
- [6] 葛晶,何建成,袁灿兴. 滋补肝肾法治疗帕金森病的临床疗效观察及机理探讨 [J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(12): 3070-3072.
- [7] 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.
- [8] 滕龙,何建成. 大麻素受体与帕金森病及异动症相关性研究进展 [J]. *国际老年学杂志*, 2012, 33(5): 215-219.
- [9] 孙瑞元. 定量药理学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 1987: 247.
- [10] 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.
- [11] Ungerstedt U. 6-Hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons [J]. *Eur J Pharmacol*, 1968, 5(1): 107-110.
- [12] 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.
- [13] García-Arencibia M, González S, de Lago E, et al. Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties [J]. *Brain Res*, 2007, 1134(1): 162-170.
- [14] 陈子晔. 内源性大麻素系统与帕金森病 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2008, 25(2): 248-249.
- [15] 马雅萍,刘振国. 大麻素系统与帕金森病及其运动并发症关系的研究进展 [J]. 2008, 16(1): 99-104.
- [16] Picconi B, Paille V, Ghiglieri V, et al. L-dopa dosage is critically involved in dyskinesia via loss of synaptic depotentiation [J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 29(2): 327-335.
- [17] Brochie JM. CB1 cannabinoid receptor signaling in Parkinson's disease [J]. *Current Opin Pharmacol*, 2003, 3(1): 54-61.
- [18] 巴茂文,刘振国,孔敏,等. 左旋多巴诱发 PD 大鼠异动症模型的建立和评价 [J]. *上海交通大学学报医学版*, 2006, 26(7): 810-812.
- [19] 马雅萍,宋璐,刘振国. 大麻素受体 1 在帕金森病大鼠基底节表达的研究 [J]. *中国临床神经科学*, 2008, 16(3): 231-236.
- [20] 马雅萍. 大麻素 CB1 受体在帕金森病运动并发症发病机制中作用的实验研究 [D]. 上海:上海交通大学, 2008.
- [21] Ba MW, Kong M, Yang HQ, et al. Changes in subcellular distribution and phosphorylation of GluR1 in lesioned striatum of 6-OHDA-lesioned and L-dopa-treated rats [J]. *Neurochem Res*. 2006, 31(11): 1337-1347.
- [22] 滕龙,洪芳,何建成. 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 [J]. *中国实验动物学报*, 2015, 23(1): 25-29.
- [23] Marsicano G, Goodenough S, Monory K, et al. CB1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity [J]. *Science*, 2003, 302(5642): 84-88.

[收稿日期] 2015-09-16