

· 综述 ·

微透析在我国脑变性疾病的化学信息研究中的应用

王 巍 王卫霞[△] 王丹巧

高等动物的脑是适应外环境的主要器官,脑的特殊功能是接受、传达和贮存信息。神经元之间信息传递主要以神经递质的变化为基础。要了解神经元之间信息传递过程,必须对神经细胞间隙中的化学物质进行动态监测。对离体脑组织进行分析,所提供的通常是一种静态的和混杂的结果。20 世纪 80 年代初由瑞典学者 U. Ungerstedt 发明的微透析技术是一种在麻醉或清醒自由活动动物脑内取样的新手段。它的出现为脑内细胞外环境进行在体采样和动态监测提供了方便,与高效液相色谱(HPLC)分析化学技术相结合,为在整体动物上研究脑复杂功能过程中的化学调控提供了可能。

近几年来此项技术在我国开始应用,主要用于基础研究,如帕金森病(PD)、老年痴呆(AD)、糖尿病、脑缺血、脑损伤、学习记忆、血脑屏障、药代动力学、镇痛、耳鸣、胆红素脑病、针刺及药物对脑的保护作用等。微透析技术为脑变性疾病的化学信息方面的研究提供了较以往离体和静态的方法更具优势的手段,取得了可喜的成绩。现综述近 10 年的研究概况。

脑内微透析技术在我国脑变性疾病的化学信息研究中应用概况

1 衰老与 AD 的基础研究 在衰老方面的研究发现老龄大鼠额叶皮层乙酰胆碱(Ach)的基础水平远较年轻的成年大鼠低,其胆碱神经元对高钾离子溶液的反应较弱,Ach 释放量仅增加 30.18%,而年轻大鼠可增加 96%。老龄大鼠对被动回避反应记忆保持能力与 Ach 释放量有较好的相关性^[1]。

微透析技术用于痴呆动物模型的研究较多。 β 淀粉样蛋白($A\beta$)脑内注射所致的 AD 模型大鼠,其海马和额叶细胞外液兴奋性氨基酸(EAA)谷氨酸(Glu)的浓度较对照组明显升高,尼莫地平治疗后 Glu 明显降低,表明由 $A\beta$ 产生的痴呆与兴奋毒性有关,其作用可

能是由钙离子介导的^[2]。由 $A\beta$ 引起的 AD 大鼠额叶细胞外液的去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)均较对照组低,尼莫地平治疗后这些单胺类递质恢复至正常对照水平,海马区 DA 甚至高于对照组,提示 $A\beta$ 的神经毒作用与单胺系统功能低下有关, $A\beta$ 对单胺系统的抑制可能是包括钙离子失衡在内的多途径作用结果^[3]。 $A\beta$ 注入大鼠基底巨细胞核引起自由活动大鼠额叶皮层的 Ach 释放明显减少,可能是短时工作记忆减弱的原因^[4]。有研究发现颞叶梗塞性痴呆模型鼠的海马区有大量 EAA 和抑制性氨基酸释放,EAA 的释放量与选择性神经损伤及学习记忆障碍有关^[5]。从能量代谢障碍可致痴呆的观点出发,本室最近建立了细胞色素 C 氧化酶抑制剂叠氮钠脑内灌注所致该脑区 Ach 水平下降的急性模型,用于影响 Ach 水平药物的快速筛选,为寻找促智药物提供了方便。

2 脑缺血/再灌注损伤及脑保护作用的研究 脑缺血/再灌注损伤时脑内兴奋性和抑制性氨基酸失衡,神经节苷脂(monosialotetrahexosyl-ganglioside, GM_1)、蛋白激酶 C 抑制剂、一氧化氮合成酶抑制剂、托吡酯、电针、丹参注射液、五菟颗粒、银杏叶提取物等具有保护脑的作用,但其机制不同。大鼠急性全脑缺血期和再灌注中期纹状体细胞外液 EAA 有过量的增高^[6]。沙土鼠脑缺血时皮层区细胞外液中神经介质类氨基酸显著升高,而非神经介质类氨基酸仅轻度至中度提高,提示神经介质类氨基酸在脑缺血损伤中起重要作用^[7]。 GM_1 能使缺血/再灌注大鼠细胞外液包括 Glu 在内的多种氨基酸明显下降,它的保护机制与其可能维护神经元膜稳定性有关^[8]。大鼠脑缺血时纹状体 γ -氨基丁酸(GABA)和甘氨酸(Gly)的明显升高参与了脑缺血的病理过程,蛋白激酶 C 抑制剂 Chelerythrine 可能通过这一机制具有某些保护缺血大脑的作用^[9]。大鼠大脑半球缺血时纹状体 Glu、天冬氨酸(Asp)、Gly、牛磺酸(Tau)和 GABA 的释放都显著增加,除了 120min 缺血时一氧化氮合成酶抑制剂 L-NNA 可影响 Glu 的释放外,并不明显影响缺血时 Glu 和 Asp 的释放,但它能明显促进大鼠半球缺血时纹状体 Gly、Tau 和 GABA

作者单位:中国中医研究院西苑医院老年医学研究所(北京 100091)

通讯作者:王 巍;Tel:62875599-6410;E-mail:Wj43@Yahoo.cn.cn

[△]现在中国中西医结合杂志社

的释放。说明半球缺血时这 5 种氨基酸的不正常释放参与了脑缺血的病理过程, L-NNA 促进半球缺血时抑制性氨基酸的释放可能是其保护缺血大脑的机制之一^[10]。托吡酯能有效地抑制大鼠脑缺血时海马细胞外液 EAA 的释放, 能减轻 EAA 的毒性作用^[11]。电针可以抑制脑缺血大鼠纹状体细胞外液 EAA 的过量堆积^[12]。丹参注射液能降低脑缺血时海马细胞外液 EAA(Glu 和 Asp) 的释放, 对脑有保护作用^[13,14]。五菟颗粒预防性给药能使大鼠脑缺血时海马细胞外液 Glu 和 Asp 含量下降, 对脑组织起保护作用^[15]。银杏叶提取物能减少清醒大鼠脑缺血再灌注时海马细胞外液 Glu 和 Asp 的释放, 可能为其对脑缺血-再灌注损伤的保护机制^[16]。

脑缺血/再灌注损伤时脑内单胺类神经递质和腺苷(Ado)代谢紊乱, 巴曲酶、Ado 有一定的保护作用。大鼠脑缺血期间纹状体细胞外液 DA 增加 100 倍, 5-HT 增高 30 倍, 在再灌注 35h, DA 和 5-HT 再次过量释放, 引发环磷酸腺苷瀑布反应, 激发自由基产生, 与 EAA 共同作用是导致纹状体神经元缺血死亡的重要原因^[17]。在脑缺血时细胞外液的 DA、NE、5-HT 和 Ado 的水平明显升高, 巴曲酶能显著降低脑缺血时细胞外液的 DA 及再灌注时的高香草酸(HVA)和 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)的水平, 认为巴曲酶影响单胺类神经递质是对脑缺血再灌注损伤起保护作用的机理之一^[18]。其抑制 Ado 及其代谢产物的升高, 可能与其减轻损伤程度有关^[19]。电刺激一侧颈上神经节诱发家兔脑缺血后其海马 CA₁ 区 Ado 及其代谢产物含量显著增高, 表明 Ado 可能是在脑缺血的早期起神经保护作用, 而伴随黄嘌呤形成过程所产生的有害自由离子可能对这一不完全脑缺血后脑损伤的形成起重要作用^[20]。

脑缺血/再灌注损伤时脑内自由基生成增加, 内源性谷胱甘肽(GSH)、褪黑激素通过抗氧化起一定的保护作用。在脑缺血再灌注时羟自由基显著增高, 且不是一个暂时现象, 表明自由基在脑缺血损伤中起重要作用^[21]。全脑缺血后沙土鼠纹状体细胞外液 GSH 水平迅速升高, 缺血 30min 达高峰, 再灌注后 GSH 水平明显降低, 于 30min 趋于正常。表明脑缺血及再灌注期间 GSH 反应性增高, 作为内源性抗氧化剂及 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂的 GSH 在脑缺血损伤中起重要作用^[22]。褪黑激素对大鼠缺血再灌注中羟自由基的产生有抑制作用^[23]。

在局灶性脑缺血模型中缺血侧纹状体内肿瘤坏死因子 α (TNF α)、氧化氮(NO)含量升高, 甲基强的松

龙可降低脑缺血后纹状体内 TNF α 、NO 含量, 可能对脑缺血损伤产生保护作用^[24]。

3 帕金森病的动物模型和防治机理的研究 在建立灵长类 PD 模型的研究中, 脑内微透析技术是活体检测脑内神经递质含量变化的有效方法, 可以反映模型的病程变化, 可用于评价 PD 的治疗效果^[25]。注射 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)后 7 天、10 天和 4 个月的偏侧 PD 猴黑质纹状体 DA 及其代谢产物含量的变化以及病理改变进行离体连续观察, 随着时间延长, 注射侧 DA、3,4-二羟基苯乙酸(DOPAC)、HVA 较对侧与时俱减, 示模型成功^[26]; 通过测定行为、纹状体多巴胺转蛋白、DA 及黑质纹状体多巴胺神经元评价应用 MPTP 制备的偏侧 PD 猴模型, 表明该猴模型与人类早期 PD 有一定的相似性^[27]; 检测 PD 模型猴双侧尾核细胞外液 EAA 含量的变化, 表明 Glu、Asp 增高可能与 PD 猴运动症状的产生相关, 它们也可能参与了 MPTP 所致的纹状体神经元的损伤^[28]。脑内微透析技术结合 HPLC-电化学检测器(ED)在体检测也应用于大鼠 PD 模型的建立。PD 鼠纹状体多巴胺及代谢产物含量的在体检测证实 6-羟基多巴胺(6-OHDA)损毁大鼠单侧黑质制备偏侧 PD 模型成功^[29]。通过锰诱导 DA 能神经元凋亡和脑细胞外液 DA、5-HIAA 及其代谢产物的监测探讨了锰中毒可能是引起 PD 发病的原因之一^[30]。

应用微透析和色谱技术可检测清醒大鼠脑酪氨酸羟化酶(TH)活性, TH 为儿茶酚胺(CA)类神经递质 DA、NE 和肾上腺素(E)合成的限速酶, 其活性随年龄下降, 这种在体的 TH 活性的测定方法用于诱发 TH 活性方面的研究, 观察神经活动的影响及药物处理对突触前 DA 受体的作用的影响等^[31]。我室已建立了这种在体测定 TH 活性的方法^[32], 其在 PD 的研究中有一定的价值。

注射左旋多巴(L-DOPA)后 PD 大鼠模型纹状体细胞外液羟自由基和 DA 同步明显增高, PD 病时 DA 高亲和力和重摄取位点的丧失可能是造成羟自由基增高的原因^[33]。本室的研究发现中药首茸方(何首乌、鹿茸、钩藤等)不仅能增加脑内 DA 水平, 还能抑制 L-DOPA 引起的羟自由基的增加, 为首茸方作为脑保护剂在临床的应用提供了佐证^[34]。

中药抑颤汤(由山萸肉、石菖蒲、仙灵脾、肉苁蓉、枸杞子、丹参、蜈蚣等组成)治疗 PD 病的实验研究中发现其能刺激 PD 大鼠模型受体系统, 使 DA、毒蕈碱(M)受体的亲和力和敏感度提高; 促进损毁侧黑质纹状体分泌 CA 物质, 提高组织中 CA 含量; 促进受损黑

质神经细胞的修复,为临床应用提供了依据^[35]。

脑内微透析技术的优点和应用前景

脑内微透析的优点:(1)最重要的是透析样品不含有蛋白质等大分子,能直接上 HPLC 柱进行分析,免除了复杂的样品预处理过程及其在预处理过程中的损失;(2)透析膜截住了使化学分析复杂的大分子及可能破坏待分析物质的酶类,避免了酶解作用,在透析液收集管中加入抗氧化剂,可使透析液中化学物质的氧化降解作用降至零,从而达到保真的效果;(3)在清醒自由活动动物上进行脑内微透析,可在接近生理状态下对不同脑区细胞外液的化学信息进行动态监测;(4)不仅可监测脑内细胞外环境化学物质变化,也可作为一种给药途径进行神经药理学研究;(5)与色谱分析相结合,具有很高的分析灵敏度和精确度。因此,脑内微透析技术和色谱技术相结合测定在体脑内神经递质和活性物质等化学信息正在成为神经药理研究的重要指标。随着我国对透析液中微量活性物质分析水平的提高和同时分析多种化学物质的方法的建立,此项技术将得到广泛应用。近几年来我室已陆续建立应用 HPLC-ED 测定 8 种单胺类神经递质(同时测定)、水杨酸在体捕获羟自由基^[32]、数种氨基酸递质及胆碱、Ach(应用柱后固化酶反应器)测定的方法,但还远不能满足对脑内活性物质监测的需要。相信随着我国经济稳步前进和其他先进学科的不断发 展,我国目前存在的对氨基酸递质和单胺类递质的研究较多,对脑内 Ach 递质的研究较少,基础研究较多,而临床应用研究较少,利用微透析技术作为采样手段的较多,而用于造模或给药的研究较少等问题将得以克服。微透析技术的应用将更为广泛和普及,进而大大提高研究水平。中医药对老年人常患的脑变性疾病防治有其得天独厚的优势,因此该项技术在中医药防治老年病的研究中有很好的应用前景。

参 考 文 献

- 1 马晓峰,叶惟冷,梅镇彤. 老龄大鼠和年轻大鼠在脑皮层胆碱系统功能的比较研究. 神经解剖学杂志 2000 ;16(1):1—6.
Ma XF, Ye WL, Mei ZT. Comparative study on cholinergic transmission in frontal cortex of aged and young rats. Chin J Neuroanat 2000 ;16(1):1—6.
- 2 刘春风,戴永萍,章春园,等. 尼莫地平对 Alzheimer 病大鼠海马和额叶细胞外液氨基酸的影响. 临床神经病学杂志 2002 ;13(5):272—274.
Liu CF, Dai YP, Zhang CY, et al. Effects of nimodipine on extracellular amino acid in hippocampus and frontal cortex of rats with Alzheimer's diseases. J Clin Neurol 2002 ;13(5):

272—274.

- 3 刘春风,戴永萍,包仕尧. β 淀粉样蛋白对大鼠额叶和海马细胞外液单胺类递质的影响. 临床神经病学杂志 2002 ;15(5):260—262.
Liu CF, Dai YP, Bao SY. Effects on amyloid-beta protein in extracellular monamine neurotransmission of frontal cortex and hippocampus in rats. J Clin Neurol 2002 ;15(5):260—262.
- 4 马晓峰,叶惟冷,梅镇彤. β 淀粉样蛋白注入大鼠 NBM 引起的胆碱能传递变化及记忆损伤. 中国科学·C 辑 2001 ;31(4):379—384.
Ma XF, Ye WL, Mei ZT. Injection amyloid-beta protein in NBM of rat induces the changes of choline transmission and memory impairment. Chin Sci(C issue) 2001 ;31(4):379—384.
- 5 向 敬,匡培根,张凤英,等. 颞叶梗塞致学习记忆障碍的机制研究——微透析分析与超微结构观察. 心理学报 1994 ;26(2):190—194.
Xiang J, Kuang PG, Zhang FY, et al. Study the mechanism of learning and memory impairment induced by blocking temporal lobe——microdialysis and ultrastructure observation. Acta Psychol 1994 ;26(2):190—194.
- 6 黄新祥,黄治森,胡 盾,等. 大鼠急性全脑缺血及重灌后纹状体细胞外谷氨酸含量的变化. 镇江医学院学报 1994 ;4(4):259—260.
Huang XX, Huang YS, Hu D, et al. The changes of extracellular Glu content in rat striatum induced by rapidly entire brain ischemia and reperfusion. J Zhenjiang Med Coll 1994 ;4(4):259—260.
- 7 向 敬,匡培根,张凤英. 脑缺血时皮层细胞外液中氨基酸的动态变化——微透析观察. 神经生化学通讯 1994 ;7(2):65—69.
Xiang J, Kuang PG, Zhang FY. The dynamic changes of extracellular amino acid in cortex induced by brain ischemia observed by microdialysis. J Neurobiochem 1994 ;7(2):65—69.
- 8 陈国俊,秦 震. 神经节苷脂 GM_1 对大鼠 MCAO/IR 模型细胞外液氨基酸含量的影响——活体微透析研究. 中风与神经疾病杂志 1998 ;15(1):3—5.
Chen GJ, Qin Z. Effects of ganglioside GM_1 on extracellular amino acid changes of rat MCAO/IR model——An in vivo microdialysis study. J Apoplexy and Nerv Dis 1998 ;15(1):3—5.
- 9 徐 超,张绍东,崔 雯,等. 蛋白激酶 C 抑制剂 Chelerythrine 对缺血纹状体 γ -氨基丁酸和甘氨酸释放的影响. 中华神经外科杂志 1998 ;14(2):98—100.
Xu C, Zhang SD, Cui W, et al. The effects of PKC inhibitor Chelerythrine on the release of GABA and Gly from ischemic rat striatums. Chin J Neur Surg 1998 ;14(2):98—100.
- 10 徐 超,张绍东,崔 雯,等. 一氧化氮合成酶抑制剂(L-NNA)对缺血纹状体兴奋性和抑制性氨基酸释放的影响.

- 中华神经外科杂志 1998 ;14(4):226—229.
- Xu C, Zhang SD, Cui W, et al. The influences of NOS inhibitor L-NNA on the releases of excitatory and inhibitory amino acids from rat striatum. Chin J Neur Surg 1998 ;14(4):226—229.
- 11 黄文,周华东,陈曼娥. 托吡酯对大鼠脑缺血时海马细胞外液兴奋性氨基酸释放的影响. 卒中与神经疾病 2002 ;9(5):285—287.

Huang W, Zhou HD, Chen ME. The effect of topiramate on release of excitatory amino acids in extracellular fluid of hippocampus in cerebral ischemia rats. Stroke Nerv Dis 2002 ;9(5):285—287.

 - 12 郭景春,程介士. 电针对脑缺血大鼠纹状体细胞外兴奋性氨基酸水平的影响. 上海针灸杂志 2000 ;19(1):37—39.

Guo JC, Cheng JS. Effect of electro-acupuncture on extracellular contents of excitatory amino acid transmitters in rat striatum after transient focal cerebral ischemia. Shanghai J Acup Moxib 2000 ;19(1):37—39.

 - 13 李菊,杨期东. 微透析技术和丹参注射液对 Wistar 鼠脑缺血时海马细胞外液兴奋性氨基酸释放的影响. 中风与神经疾病杂志 1995 ;12(5):258—260.

Li J, Yang QD. Microdialysis and effect of release of amino acid in Wistar rat in case of ischemia by Danshen injection. J Apoplexy Nerv Dis 1995 ;12(5):258—260.

 - 14 曹建淳,徐丹令,陈斐. 脑缺血大鼠海马组织间液 EAA 的变化及丹参对其的影响. 同济大学学报·医学版 2002 ;23(1):11—13.

Cao JC, Xu DL, Chen F. The protective effect of Danshen on hippocampus impairment in induced ischemic rats. Acta Tongji Univ Health Sci 2002 ;23(1):11—13.

 - 15 胡随瑜,向群跃,王晓兰,等. 五菟颗粒主要药效学研究. 中药新药与临床药理 1999 ;10(2):76—78.

Hu SY, Xiang QY, Wang XL, et al. Pharmacodynamic study of Wutu Granule. Tradit Chin Drug Res & Clin Pharmacol 1999 ;10(2):76—78.

 - 16 于仁变,金英,郭伟英. 银杏提取物对大鼠海马缺血再灌注时兴奋性氨基酸释放的影响. 解放军药理学学报 2003 ;19(1):24—26.

Yu RL, Jin Y, Guo WY. The effects of EGB on the levels of excitatory amino acids in extracellular fluid of rat hippocampus cerebral ischemia. Pharmaceut J Chin People's Liber Army 2003 ;19(1):24—26.

 - 17 贾健民,贾健平, M Pollock, 等. 鼠脑反复缺血时纹状体单胺类递质的变化. 中华神经科杂志 1998 ;31(4):232—234.

Jia JM, Jia JP, M Pollock, et al. A study on dynamic changes in DA and 5-HT in the striatum by in vivo dialysis following repeated global ischemia in the rat. Chin J Neurol 1998 ;31(4):232—234.

 - 18 匡培根,程敬君,吴卫平,等. 巴曲酶对脑缺血再灌注细胞外液单胺类及其代谢产物的影响. 微透析研究. 中风与神经疾病杂志 1998 ;15(2):67—69.

Kuang PG, Cheng JJ, Wu WP, et al. Effect of batroxobin on extracellular monoamine neurotransmitters and their metabolites during cerebral ischemia and reperfusion—a microdialysis study. J Apoplexy Nerv Dis 1998 ;15(2):67—69.

 - 19 陶沂,匡培根,石晶. 缺血再灌注大鼠脑细胞外液中腺苷含量的变化及巴曲酶的影响. 中华神经科杂志 1997 ;30(3):165—168.

Tao Y, Kuang PG, Shi J. The in vivo changes of extracellular fluid adenosine on brain ischemia/reperfusion and the effects of batroxobin on these changes in rats. Chin J Neurol 1997 ;30(3):165—168.

 - 20 侯燕芝,吕国蔚,松井洋一郎. 电刺激一侧颈上神经节后家兔海马 CA₁ 区腺苷及其代谢物含量. 神经科学 1997 ;4(4):145—151.

Hou YZ, Lü GW, Matsui Y. Changes in contents of adenosine and its metabolites in the rabbit hippocampal CA₁ after electrical stimulation of the unilateral superior cervical ganglion. Neur Sci 1997 ;4(4):145—151.

 - 21 贾健民,贾健平,申玉,等. 脑缺血海马透析自由基活性的研究. 中风与神经疾病杂志 1999 ;16(1):12—14.

Jia JM, Jia JP, Shen Y, et al. Dynamic study on free radical activity in rat brain after ischemia and reperfusion. J Apoplexy Nerv Dis 1999 ;16(1):12—14.

 - 22 程敬君,匡培根,刘军,等. 脑缺血再灌注脑内纹状体区细胞外液谷胱甘肽的动态变化及丹参的影响. 卒中与神经疾病杂志 1997 ;4(1):8—11.

Cheng JJ, Kuang PG, Liu J, et al. Dynamic changes of extracellular fluid (ECF) glutathione during cerebral ischemia and reperfusion in the striatum of gerbils and effect of Radix salviae miltiorrhizae. Stroke Nerv Dis 1997 ;4(1):8—11.

 - 23 李学君,张玲妹,顾靖,等. 褪黑激素降低脑缺血再灌注中羟自由基的生成. 中国药理学报 1997 ;18(5):394—396.

Li XJ, Zhang LM, Gu J, et al. Melatonin decreases production of hydroxyl radical during cerebral ischemia-reperfusion. Acta Pharm Sinica 1997 ;18(5):394—396.

 - 24 李伟,吕传真. 甲基强的松龙对脑缺血后纹状体 TNF α 、NO 含量的影响. 中国临床神经科学 2000 ;8(3):181—183.

Li W, Lü CZ. Effect of methylprednisolone on the level of TNF [alpha], NO in the ischemic striatum from focal ischemic reperfusion rats. Chin J Clin Neur Sci 2000 ;8(3):181—183.

 - 25 段春礼,张进禄,刘玉军,等. 微透析技术在建立灵长类帕金森病模型中的应用. 神经解剖学杂志 1999 ;15(4):315—318.

Duan CL, Zhang JL, Liu YJ, et al. The utilization of micro-

- dialysis on establishing the primates parkinsonism model. Chin J Neuroanat 1999 ;15(4):315—318.
- 26 余慧贞,陈生弟,刘振国,等. 活体和离体帕金森病动物神经递质含量的改变. 神经生化通讯 1995 ;3(1):4—9.
Yu HZ, Chen SD, Liu ZG, et al. Changes of neurotransmitter contents in vivo and in vitro parkinsonism model. J Neurobiochem 1995 ;3(1):4—9.
 - 27 刘振国,陈生弟,翁中芳,等. 偏侧帕金森病猴模型的评价. 上海第二医科大学学报 1999 ;19(6):492—495.
Liu ZG, Chen SD, Weng ZF, et al. Evaluation on the hemiparkinsonism monkey model. J Shanghai Second Med Uni 1999 ;19(6):492—495.
 - 28 刘振国,陈生弟,梁 梁,等. 帕金森病模型猴细胞外液兴奋性氨基酸含量的变化. 中华老年医学杂志 1999 ;18(1):45—47.
Liu ZG, Chen SD, Liang L, et al. Changes of extracellular excitatory amino-acid in monkey models of parkinsonism. Chin J Geriatr 1999 ;18(1):45—47.
 - 29 赵迎春,刘振国,陈生弟,等. 帕金森病鼠的行为和免疫组化及脑微透析研究. 上海第二医科大学学报 1998 ;18(4):265—268.
Zhao YC, Liu ZG, Chen SD, et al. Study on 6-OHDA-induced rat model of hemiparkinsonism: behavior, immunohistochemistry and microdialysis. J Shanghai Second Med Univ 1998 ;18(4):265—268.
 - 30 王 悦,段春礼,张海燕,等. 氯化锰对大鼠中脑多巴胺能神经元毒性的研究. 神经解剖学杂志 2001 ;17(1):57—61.
Wang Y, Duan CL, Zhang HY, et al. The neural toxicity of manganese chloride on dopaminergic neurons of the midbrain in the rat. J Neuroanat 2001 ;17(1):57—61.
 - 31 Westerink BHC, De Vries JB, Duran R. Use of microdialysis for monitoring tyrosine hydroxylase activity in the brain of conscious rats. J Neurochem 1990 Feb ;54(2):381—387.
 - 32 王 巍,赵德忠,王卫霞,等. 清醒自由活动大鼠脑酪氨酸羟化酶活性的测定. 中国中药杂志 2002 ;27(2):132—135.
Wang W, Zhao DZ, Wang WX, et al. The measurement of tyrosine hydroxylase activity in the brain of conscious rats. Chin J Chin Materia Medica 2002 ;27(2):132—135.
 - 33 梁立平. 左旋多巴诱发羟自由基增高的机制与防治. 中华神经科杂志 1998 ;31(4):223—225.
Liang LP. The mechanism and prevention of increasing hydroxyl radical induced by L-DOPA treatment. Chin J Neurol 1998 ;31(4):223—225.
 - 34 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. 中国中西医结合杂志 2003 ;23(基础理论研究特集):50—53.
Wang W, Zhao DZ, San XF, et al. Effect of Shourong Recipe on increasing free radical induced by L-DOPA treatment in brain of Parkinsonian rats. Chin J Integr Tradit West Med 2003 ;23 (Suppl Issue):50—53.
 - 35 杨明会,窦永起,刘 毅. 抑颤汤治疗帕金森病的实验研究. 军医进修学院学报 2002 ;23(4):241—244.
Yang MH, Dou YQ, Liu Y. Experimental research on the treatment of Parkinson's disease with Yichan Decoction. Acad J PLA Postgrad Med Sch 2002 ;23(4):241—244.

(收稿 2003-10-10 修回 2004-01-07)

《陈可冀医学选集——七十初度》一书出版

《陈可冀医学选集——七十初度》一书已由北京大学医学出版社正式出版。大16开本,265万余字,定价180.00元,每册另加邮寄费18.00元,欢迎邮购。书款可由邮局或银行汇至本刊邮购部,开户银行:中国工商银行北京分行海淀支行海淀分理处,帐号 04509004609872 本刊地址 北京西苑操场1号,中国中西医结合杂志社,邮编:100091。