

• 论 著 •

天智颗粒对帕金森病小鼠模型黑质和脊髓多巴胺能神经元的影响*

陈丹丹¹, 李 丽¹, 于 宁¹, 刘晓庆²

(山东中医药高等专科学校: 1. 医学系; 2. 科研处, 山东 烟台 264100)

[摘 要] **目的** 探讨天智颗粒对帕金森病(PD)小鼠模型脑黑质和脊髓多巴胺(DA)能神经元的影响。**方法** 2022 年 9 月采用 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 25 mg/(kg·d)腹腔注射 5 d 的方法构建 PD 小鼠模型,采用随机数字表法分为模型组和天智颗粒 5、2、1 g/kg 组,每组 10 只,另取 10 只小鼠作为正常对照组。灌胃给药 2 周后比较各组小鼠行为学变化、中脑黑质和脊髓 DA 能神经元存活数量及形态变化、神经元内酪氨酸羟化酶阳性表达情况等。**结果** 与正常对照组比较,模型组小鼠悬挂能力下降、游泳时间缩短,经天智颗粒干预后可有效提高小鼠悬挂能力,延长游泳时间,黑质和脊髓灰质前角 DA 能神经元数量和神经元内酪氨酸羟化酶阳性表达均明显减少,经天智颗粒 5、2 g/kg 干预后小鼠黑质和脊髓 DA 能神经元检测指标明显改善,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 天智颗粒可改善 PD 小鼠行为学,提高中脑黑质和脊髓部位 DA 能神经元及突起的存活数目,增加中枢神经系统内 DA 的含量,表明天智颗粒对黑质和脊髓灰质前角多巴胺能神经元具有保护作用。

[关键词] 天智颗粒; 帕金森病; 多巴胺能神经元; 黑质; 脊髓

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.03.003 **中图法分类号:**R741.05;R286

文章编号:1009-5519(2024)03-0370-06 **文献标识码:**A

Effect of Tianzhi Granule on nigra and spinal cord dopaminergic neurons in mouse model of Parkinson's disease*

CHEN Dandan¹, LI Li¹, YU Ning¹, LIU Xiaoqing²(1. Department of Medicine; 2. Department of Scientific Research, Shandong College of
Traditional Chinese Medicine, Yantai, Shandong 264100, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of Tianzhi Granule on dopaminergic(DA) neurons in substantia nigra and spinal cord of Parkinson's disease(PD) mouse model. **Methods** PD mouse model was constructed by intraperitoneal injection of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine 25 mg/(kg·d) for five days in September 2022. The mice were randomly divided into the model group and the Tianzhi Granule 5,2,1 g/kg groups, with 10 mice in each group. Another 10 mice were taken as the normal control group. After two weeks of intragastric administration, the behavioral changes of mice in each group, the number and morphology changes of DA neurons in the substantia nigra and spinal cord, and the positive expression of tyrosine hydroxylase in neurons were compared. **Results** Compared with the normal control group, the suspension ability of mice in the model group was decreased and the swimming time was shortened. After the intervention of Tianzhi Granule, the suspension ability of mice was effectively improved, the swimming time was prolonged. The number of DA neurons in the anterior horn of the substantia nigra and spinal cord gray matter and the positive expression of tyrosine hydroxylase in neurons were significantly reduced. After five and two g/kg intervention with Tianzhi Granule, the detection indexes of DA neurons in the substantia nigra and spinal cord of mice were significantly improved, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** Tianzhi granule can improve the behavior of PD mice, increase the survival number of DA neurons and neurites in the substantia nigra and spinal cord, and increase the content of DA in the central nervous system, indicating that Tianzhi

* 基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(2019WS585); 山东省医药卫生科技发展计划项目(2019WS587); 山东中医药高等专科学校
基金项目(2018ky23)。

作者简介: 陈丹丹(1984—), 硕士研究生, 讲师, 主要从事神经系统疾病研究。

granule has a protective effect on dopaminergic neurons in the substantia nigra and spinal cord.

[Key words] Tianzhi granule; Parkinson's disease; Dopaminergic neurons; Substantia nigra; Spinal cord

帕金森病(PD)是由遗传和环境等因素共同作用导致的一类神经退行性疾病,患者出现运动症状和一系列非运动症状^[1],导致生活质量下降及严重的家庭经济负担。我国 PD 发病率呈上升趋势,成为目前增长速度最快的神经系统疾病^[2]。PD 病变部位主要为中脑黑质、边缘系统、大脑皮质等,但有研究表明,PD 病变部位除上述部位外,尚累及脊髓神经元^[3]。

天智颗粒由《中医内科杂病证治新义》中的验方“天麻钩藤饮”化裁而成,具有活血化瘀、平肝熄风、补益肝肾等功效。已有临床和实验研究证实,天智颗粒对脑血管疾病具有一定的疗效,可有效改善患者行为和日常生活能力^[3-4]。但针对天智颗粒保护 PD 患者多巴胺(DA)能神经元的效用和机制进行的研究很少见,对中脑黑质-纹状体通路以外的中枢神经部位 DA 能神经元损伤进行的研究则更少见。故本研究通过 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)腹腔注射的方法构建 PD 小鼠模型,研究了天智颗粒对其中脑黑质和脊髓部位 DA 能神经元的影响,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 2022 年 9 月选取 C57BL/6J 小鼠 50 只,无特定病原体级,体重 18~22 g,8~12 周龄,雌雄不拘。购自山东济南朋悦实验动物繁育有限公司,合格证号[SCXK(鲁)20190003]。本研究已通过山东中医药高等专科学校实验动物伦理审查委员会审批。实验于 20~25 ℃ 清洁级实验室进行,单笼饲养,自然光照,自由饮水进食,适应性喂养 1 周。

1.1.2 主要试剂及仪器 天智颗粒(Lot:091201,河南宛西制药公司)、MPTP(Lot:143208,百灵威科技有限公司)、兔抗小鼠酪氨酸羟化酶(TH, Lot:bs-0016R,北京博奥森生物技术有限公司)、链霉亲和素-生物素-过氧化物酶复合物免疫组化染色试剂盒(Lot:SA1052,武汉博士德生物工程有限公司)、3,3'-二氨基联苯胺四盐酸盐显色试剂盒(Lot:ZLI-9018,北京中杉金桥生物工程公司)、苏木素染色剂(Lot:G1080,北京索莱宝科技有限公司)、奥林巴斯 DP-72 显微镜、自制小鼠泳箱等。

1.2 方法

1.2.1 PD 小鼠模型构建 采用随机数字表法选取 10 只小鼠作为正常对照组,剩余 40 只小鼠腹腔注射

MPTP 25 mg/(kg·d),连续 5 d^[5]。正常对照组注射等体积的生理盐水。

1.2.2 动物分组及给药 采用随机数字表法将造模成功后的 40 只小鼠分为模型组和天智颗粒 5、2、1 g/kg(以生药量计,成人用量 2 倍)组,每组 10 只,模型组和正常对照组给予等量生理盐水灌胃,每天 2 次,灌胃 2 周。每次灌胃后 2 h 进行行为学观察。

1.2.3 悬挂实验 参照 KURIBARA 等^[6]的方法取一根长约 40 cm 的电线,将小鼠的后爪悬挂于电线上,2 只后爪均能抓住电线计 3.0 分,一只后爪抓住电线计 2.0 分,2 只后爪均抓不住电线计 1.0 分,无法抓住直接跌落计 0 分。每只小鼠检测 3 次,每次间隔 5 min,取平均值。

1.2.4 游泳实验 将小鼠置于 20 cm×30 cm×20 cm 的自制泳箱内,水温 22~25 ℃,2 min 内连续不断游泳计 3.0 分,大部分时间游泳计 2.5 分,漂浮时间占总时长 50%计 2.0 分,偶尔游泳计 1.5 分,偶尔后肢游动计 1.0 分。每只小鼠测 3 次,每次间隔 5 min,取平均值。

1.2.5 取材和指标检测 灌胃 2 周后将小鼠麻醉,用多聚甲醛(40 g/L)灌注固定,取中脑和脊髓标本后置于多聚甲醛(40 g/L)浸泡过夜,石蜡包埋。切片常规脱蜡入水,用 3%过氧化氢-甲醇溶液孵育 30 min 消除内源性过氧化物酶活性,正常羊血清室温封闭 30 min,弃多余血清,滴加 TH(1:200),4 ℃ 过夜,滴加生物素化二抗 37 ℃、30 min,3,3'-二氨基联苯胺四盐酸盐避光显色,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片,磷酸盐缓冲液替代一抗作为阴性对照,各步骤之间以 0.01 mol/L 磷酸盐缓冲液冲洗。

1.2.6 图像分析 每组每只小鼠取 5 张黑质和脊髓部位组织切片,随机选取 3 个高倍视野进行黑质部阳性细胞计数,使用图像分析软件 Image-Pro plus 分析 TH 免疫阳性神经元的平均光密度值。

1.3 统计学处理 应用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析(one-way ANOVA)、秩和检验等。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PD 小鼠的行为学观察 腹腔注射 MPTP 后小鼠均出现不同程度行动迟缓,尾巴僵直,竖尾,竖毛等

表现,持续约 30 min 左右,连续给药 5 d 后出现反应迟钝、体重减轻、毛色杂乱、后肢僵硬等表现。

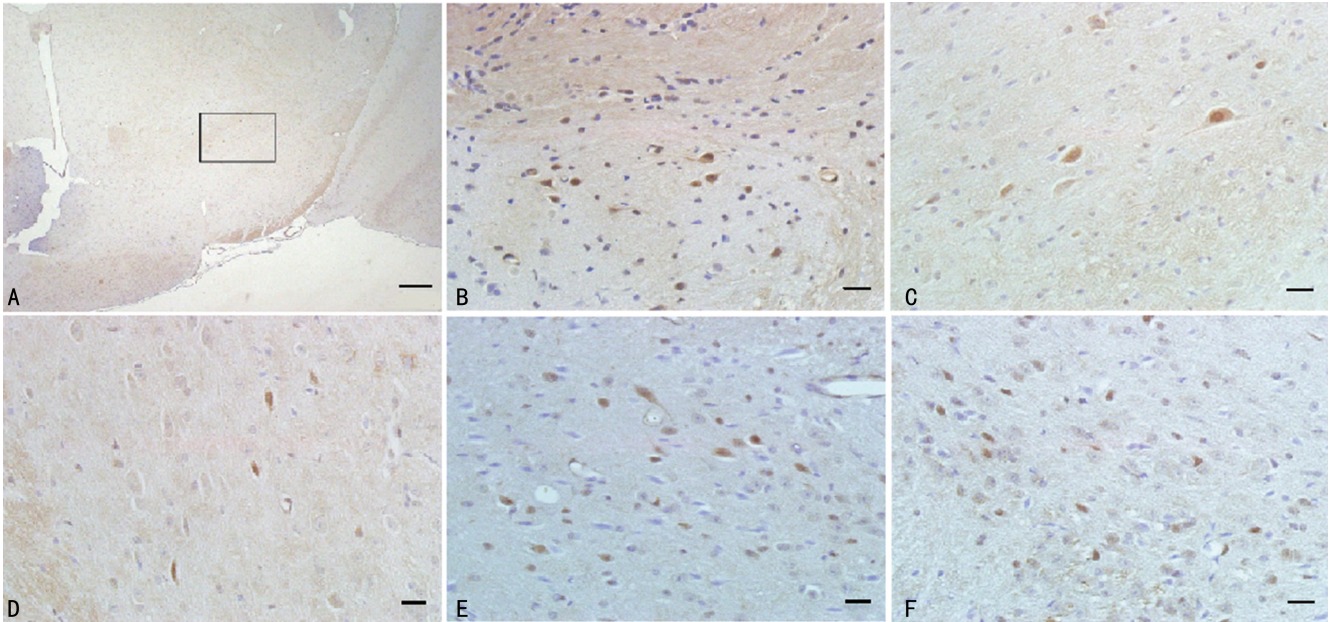
2.2 天智颗粒对 PD 小鼠悬挂评分和游泳时长的影响 与正常对照组比较,模型组、天智颗粒 1 g/kg 组小鼠悬挂、游泳评分均明显降低,天智颗粒 2、5 g/kg 组小鼠悬挂、游泳评分均明显高于模型组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.3 各组小鼠中脑黑质部 DA 能阳性神经元形态及数量比较 正常对照组小鼠中脑黑质部位含有大量 DA 能神经元,细胞核大而圆,呈条带状排列整齐,纤维走行清晰。与正常对照组比较,模型组小鼠中脑黑质部 DA 能神经元数量明显减少,个头变小,突起变少甚至消失,纤维杂乱,神经元内 TH 平均光密度值明显下降,差异均有统计学意义($P<0.05$);与模型组

比较,天智颗粒 5、2 g/kg 组小鼠灌胃 2 周后中脑黑质部 DA 能神经元形态较好且有突起伸出,突起较多,视野内纤维较粗,走行较规整且成明显连续性,神经元内 TH 平均光密度值上升,差异均有统计学意义($P<0.05$);天智颗粒 5、2 g/kg 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 1、表 2。

表 1 各组小鼠悬挂、游泳评分比较($\bar{x}\pm s$,分)			
组别	<i>n</i>	悬挂评分	游泳评分
正常对照组	10	3.00±0.44 ^a	2.76±0.34 ^a
模型组	10	1.57±0.56 ^b	1.84±0.14 ^b
天智颗粒 1 g/kg 组	10	1.60±0.55 ^b	1.86±0.15 ^b
天智颗粒 2 g/kg 组	10	2.92±0.35 ^a	2.75±0.33 ^a
天智颗粒 5 g/kg 组	10	3.01±0.18 ^a	2.83±0.30 ^a

注:与模型组比较,^a $P<0.05$;与正常对照组比较,^b $P<0.05$ 。



注:A为观察部位(标尺=200 μm);B为正常对照组(标尺=20 μm);C为模型组(标尺=20 μm);D为天智颗粒 1 g/kg 组(标尺=20 μm);E为天智颗粒 2 g/kg 组(标尺=20 μm);F为天智颗粒 5 g/kg 组(标尺=20 μm)。

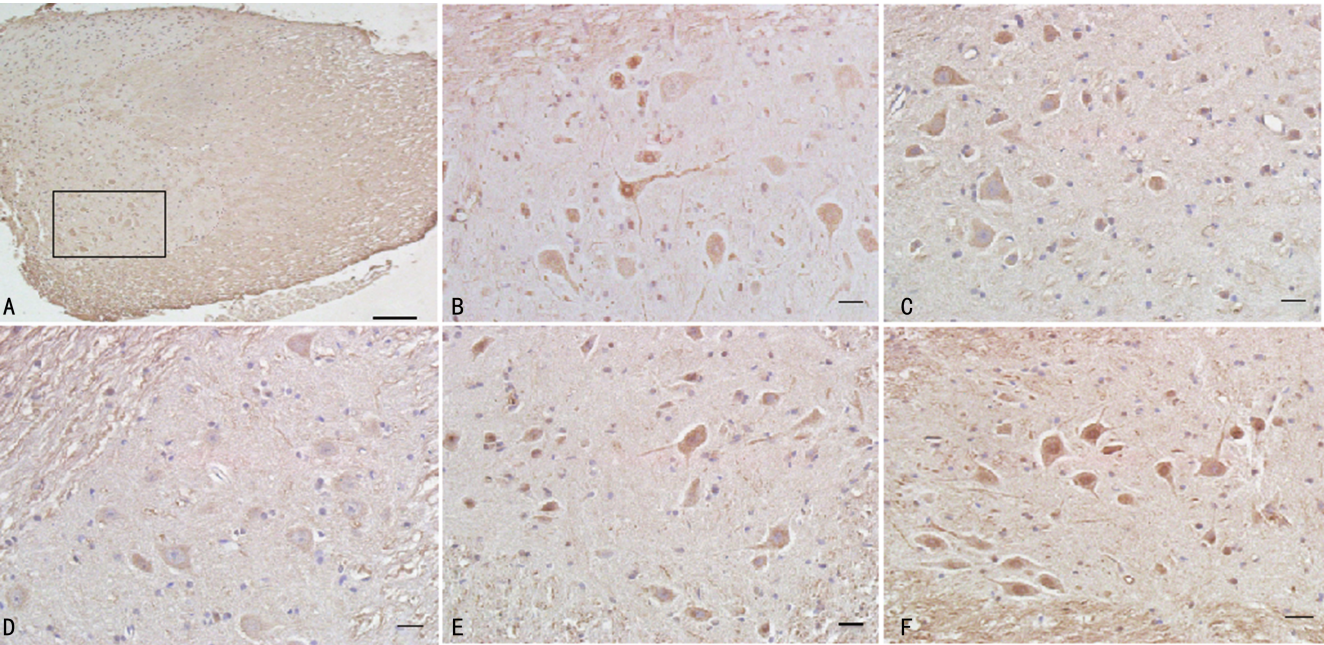
图 1 各组小鼠中脑黑质部 DA 能阳性神经元形态比较

表 2 各组小鼠中脑黑质部 DA 能神经元数量比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	神经元数量(个)	平均光密度值
正常对照组	10	10.67±3.10 ^a	18.06±5.17 ^a
模型组	10	5.27±2.52 ^b	11.47±4.57 ^b
天智颗粒 1 g/kg 组	10	6.13±2.26 ^b	9.88±3.71 ^b
天智颗粒 2 g/kg 组	10	12.27±3.17 ^a	20.17±6.65 ^a
天智颗粒 5 g/kg 组	10	11.87±4.27 ^a	20.88±4.76 ^a

注:与模型组比较,^a $P<0.05$;与正常对照组比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 各组小鼠脊髓 DA 能神经元形态及数量比较 正常对照组小鼠脊髓 DA 能神经元胞体明显、细胞核清楚,神经元突起多且长。与正常对照组比较,

模型组小鼠脊髓 DA 能神经元细胞着色浅,细胞核未见明显固缩,神经元突起减少,部分神经元只保留轴丘,多数突起消失,神经元内 TH 的平均光密度值明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组比较,天智颗粒 5、2 g/kg 组小鼠灌胃 2 周后脊髓 DA 能神经元呈多边形,个头较大,有多个突起伸出,突起较长,走行规整且成明显连续性,灌胃前后神经元数量变化无明显差异,但灌胃后神经元内 TH 平均光密度值明显上升,差异有统计学意义($P<0.05$);天智颗粒 5、2 g/kg 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 2、表 3。



注:A 为观察部位(标尺=100 μm);B 为正常对照组(标尺=20 μm);C 为模型组(标尺=20 μm);D 为天智颗粒 1 g/kg 组(标尺=20 μm);E 为天智颗粒 2 g/kg 组(标尺=20 μm);F 为天智颗粒 5 g/kg 组(标尺=20 μm)。

图 2 各组小鼠脊髓腰骶部灰质前角(板层Ⅸ)DA 能神经元形态比较

表 3 各组小鼠脊髓腰骶部 DA 能神经元数量比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	神经元数量(个)	光密度值	
正常对照组	10	18.33±3.84	17.48±3.85 ^a	
模型组	10	16.33±3.28	11.38±2.24 ^b	
天智颗粒 1 g/kg 组	10	17.67±2.55	8.74±3.05 ^b	
天智颗粒 2 g/kg 组	10	20.40±7.78 ^a	16.98±5.21 ^a	
天智颗粒 5 g/kg 组	10	18.61±5.61	16.54±3.82 ^a	

注:与模型组比较,^a*P*<0.05;与正常对照组比较,^b*P*<0.05。

3 讨 论

PD 是一种常见于老年人的以黑质部位 DA 能神经元丧失为主的神经退行性疾病,发病率仅次于阿尔茨海默病^[7]。2019 年中国 PD 患者约 284 万人,成为世界上 PD 患者最多的国家。PD 也成为危害老年人身体健康的三大杀手之一^[8]。

PD 的病变特征包括震颤、僵硬、姿势不稳定、运动迟缓,以及细胞水平上 DA 神经元的特异性死亡和路易体包涵体的出现。目前的医疗手段主要以改善临床症状为主,尚不能有效根治疾病^[9]。PD 患者除表现出一系列运动系统症状外,在发病早期还出现一系列非运动症状,如记忆异常、疼痛、便秘、排尿困难等。意味着 PD 患者的边缘系统、自主神经系统和脊髓等部位同时受到影响^[10]。过去认为,在哺乳动物的中枢神经系统中 DA 能神经元只存在于脑中的一些局部区域,如间脑的 A11 核团,脊髓中的 DA 也主要来自该核团,并在整个脊髓形成广泛投射的纤维投射^[11]。但多份尸检报告指出,散发性 PD 患者存在黑

质-纹状体通路以外的神经病变,包括脊髓^[12],且多个独立实验小组的研究结果支持 PD 患者和 MPTP 小鼠脊髓中出现 DA 能神经元的死亡^[13-15]。WAK-ABAYASHI 等^[16]指出,PD 不仅是一种由黑质-纹状体神经元特异性丢失引起的运动障碍,更是一种涉及整个神经系统的复杂疾病。乔原^[17]在大鼠脊髓的腰骶部发现 TH 阳性细胞的存在,并进一步证实这些 TH 阳性细胞就是 DA 能神经元,同时,观察到了脊髓损伤后 DA 能神经元的可塑性变化,并证实大鼠脊髓中的 DA 能神经元主要分布于副交感节前神经元富集的脊髓灰质侧角及脊髓后角浅层区域,意味着其与自主神经功能及感觉传入之间的联系。因此,脊髓病变可能是导致 PD 患者运动前和运动阶段出现疼痛、便秘、平衡不良和性功能障碍等临床症状的原因所在^[18]。

天智颗粒来源于《中医内科杂病证治新义》的经典验方天麻钩藤饮^[19],主要由天麻、钩藤、石决明、杜仲、桑寄生等多种药物组成,具有活血化瘀、补益肝肾、益智安神等功效。临床常用于治疗血管性痴呆、中风肢体功能障碍、PD 等神经系统疾病^[3-4]。现代药理研究表明,天智颗粒可通过提高胆碱能神经功能和抗氧化酶活性,抑制脑内兴奋性氨基酸的神经毒性,改善血管性痴呆的症状^[20]。君药中天麻中的主要成分天麻素可抑制 DA 代谢率,使 DA 含量升高,并对 DA 能神经元的形态及功能具有保护作用,还可通过提高 DA 能神经元细胞质内 TH 的活性,促进 DA 的

合成^[21-22]。

MPTP 啮齿动物模型可较好地模拟 PD 的病理特点^[23]。因此,使用 MPTP 诱导的 C57BL/6J 小鼠已成为经典的 PD 动物模型之一^[24]。本研究采用 MPTP 25 mg/(kg·d)、连续 5 d 腹腔注射的方法构建亚急性 PD 小鼠模型。药物注射后小鼠出现了肌肉震颤、竖尾、尾巴僵直、竖毛、动作迟缓等经典的 PD 行为学表现,符合实验需要的 PD 小鼠模型特征,结果显示,MPTP 引起模型组小鼠中脑黑质和脊髓灰质前角 DA 能神经元的损伤,主要表现为神经元胞体的缩小和胞内 TH 的减少,DA 能神经元的突起减少甚至消失。给予天智颗粒 2、5 g/kg 干预 2 周后 PD 小鼠黑质和脊髓灰质前角 DA 能神经元突起增多、变长,神经元内 TH 含量增加,且 PD 小鼠后肢悬挂时间延长,游泳能力增强。意味着在同样的情况下天智颗粒 2 g/kg 是促进脊髓灰质前角 DA 能神经元的存活、进而改善 PD 小鼠的行为学的最优选择。天智颗粒的保护作用与运动^[25]促进脊髓 TH 的含量结果相似。由此推测,天智颗粒治疗 PD 的有效机制可能与药物促进黑质和脊髓 DA 能神经元及其突起的存活,提高黑质和脊髓灰质前角 DA 能神经元中 TH 的含量有关;天智颗粒可通过提高中枢神经系统内源性 DA 分泌,有效改善 PD 小鼠肌肉的运动协调能力受损的情况。但本研究结果显示,在脊髓灰质前角 DA 能神经元数量变化方面,治疗前后并无明显变化。

综上所述,MPTP 诱导的亚急性 PD 小鼠模型中,中脑黑质和脊髓灰质前角部位 DA 能神经元及其突起均受到损伤,天智颗粒 2 g/kg 即可改善 PD 小鼠的异常行为表现,其机制可能与促进 PD 小鼠中脑黑质和脊髓中 DA 能神经元的存活、提高 DA 能神经元 TH 含量有关,为临床应用天智颗粒治疗 PD 提供了部分用药指导。本研究尚未涉及天智颗粒起效的分子学机制,以及相关蛋白、基因等的表达变化,故尚需进一步的探索和深入研究。

参考文献

[1] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第四版)[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(12): 973-986.

[2] GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of parkinson's disease, 1990—2016: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016

[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(11): 939-953.

[3] 韦永红, 韦贵勇. 天智颗粒对阴虚阳亢型缺血性中风神经功能缺损、肢体运动功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(4): 208-212.

[4] 蒋玮姝, 杨阿莉, 蒋珊, 等. 天智颗粒治疗轻中度血管性痴呆肝阳上亢证的疗效与安全性观察[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(5): 490-494.

[5] HAQUE A, SAMANTARAY S, KNARYAN V H, et al. Calpain mediated expansion of CD4⁺ cytotoxic T cells in rodent models of parkinson's disease[J]. Exp Neurol, 2020, 330: 113315.

[6] KURIBARA H, HIGUCHI Y, TADOKORO S. Effects of central depressants on rota-rod and traction performances in mice[J]. Japanese J Pharmacology, 1977, 27(1): 117-126.

[7] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990 — 2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(5): 459-480.

[8] 郭洪菊, 李玥伶, 王娟. 阿尔茨海默病与帕金森病疾病负担研究分析[J]. 慢性病学杂志, 2018, 19(11): 1511-1514.

[9] 万长敏, 孙启英, 徐倩, 等. 帕金森病认知功能障碍的临床特征及相关因素研究[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(1): 12-15.

[10] BRAAK H, BRAAK E. Pathoanatomy of parkinson's disease[J]. J Neurol, 2000, 247(Suppl 2): 3-10.

[11] ZHU H, CLEMENS S, SAWCHUK M, et al. Expression and distribution of all dopamine receptor subtypes(D1-D5) in the mouse lumbar spinal cord: A real-time polymerase chain reaction and non-autoradiographic in situ hybridization study[J]. Neuroscience, 2007, 149(4): 885-897.

[12] NOLANO M, PROVITERA V, ESTRANEO A, et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: Evidence of a cutaneous denervation[J]. Brain, 2008, 131(Pt 7): 1903-1911.

[13] VIVACQUA G, BIAGIONI F, BUSCETI C L, et al. Motor neurons pathology after chronic exposure to MPTP in mice[J]. Neurotox Res, 2020, 37(2): 298-313.

[14] BIAGIONI F,VIVACQUA G,LAZZERI G,et al. Chronic MPTP in mice damage-specific neuronal phenotypes within dorsal laminae of the spinal cord[J]. Neurotox Res,2021,39(2):156-169.

[15] SAMANTARAY S,KNARYAN V H,SHIELDS D C,et al. Inhibition of calpain activation protects MPTP-induced nigral and spinal cord neurodegeneration, reduces inflammation, and improves gait dynamics in mice[J]. Mol Neurobiol,2015,52(2):1054-1066.

[16] WAKABAYASHI K,MORI F,TANJI K,et al. Involvement of the peripheral nervous system in synucleinopathies,tauopathies and other neurodegenerative proteinopathies of the brain[J]. Acta Neuropathol,2010,120(1):1-12.

[17] 乔原. 脊髓内源性多巴胺能神经机制对脊髓损伤雄性大鼠排尿反射的调控[D]. 济南:山东大学,2019.

[18] DEL TREDICI K,BRAAK H. Spinal cord lesions in sporadic parkinson's disease[J]. Acta Neuropathol,2012,124(5):643-664.

[19] 冯丽君,罗小娜,张瑞峰. 天智颗粒对轻中度老年血管性痴呆患者的影响[J]. 实用中西医结合临床,2020,20(3):104-105.

[20] 武胜涛,张羽,李富慧,等. 盐酸美金刚片联合天智颗粒治疗血管性痴呆的临床观察[J]. 中国药房,2017,28(29):4109-4112.

[21] 张立娟,张倩,王康锋,等. 天麻钩藤饮对帕金森病模型大鼠行为学及纹状体内多巴胺含量的影响[J]. 江苏中医药,2018,50(2):79-82.

[22] 王郑,赖天宝,王小西,等. 天麻钩藤颗粒联合美多芭治疗帕金森病的临床研究[J]. 中国医药导报,2019,16(2):63-66.

[23] MARTIN H L,SANTORO M,MUSTAFA S,et al. Evidence for a role of adaptive immune response in the disease pathogenesis of the MPTP mouse model of parkinson's disease[J]. Glia,2016,64(3):386-395.

[24] 蒙健林,梁健芬,张兴博,等. 帕金森病实验动物模型的研究进展及评价[J]. 中国实验动物学报,2021,29(3):399-404.

[25] DASILVA W B,FERREIRA O K,CAROLINE V L,et al. Physical exercise increases the production of tyrosine hydroxylase and CDNF in the spinal cord of a parkinson's disease mouse model[J]. Neurosci Lett,2021,760:136089.

(收稿日期:2023-05-25 修回日期:2023-08-17)

(上接第 369 页)

et al. Three-dimensional computed tomography evaluation of craniofacial characteristics according to lateral deviation of chin[J]. Maxillofac Plast Reconstr Surg,2019,41(1):57-62.

[7] RICHTSMEIER J T,DELEON V B,LELE S R. The promise of geometric morphometrics [J]. Am J Phys Anthropol,2002,19(Suppl 1):63-91.

[8] LELE S. Euclidean distance matrix analysis(EDMA):Estimation of mean form and mean form difference[J]. Math Geol,1993,25(5):573-602.

[9] 席焕久,陈昭. 人体测量方法[M]. 北京:科学出版社,2010:52-55.

[10] 单立国. 医学影像技术研究进展及展望[J]. 中国保健营养,2021,31(32):298-235.

[11] 阿力木·克热木,梁志林,帕孜拉·艾拉,等多层螺旋 CT 联合 3D 打印在旋转不稳定性骨盆骨折治疗中的应用[J]. 中国组织工程研究,2023,27(17):4345-4350.

[12] 阳金豆,李建浩,周夏,等. MSCT 联合血清 CAA199、CEA 检查对结直肠癌及转移的诊断价值 [J]. 分子影像学杂志,2022,45(6):842-846.

[13] ALEXANDRA,IBROVA. Facial skeleton asymmetry and its relationship to mastication in the early medieval period (great moravian empire,mikulcice,9th-10th century) [J]. Arch Oral Biol,2017,84:64-73.

[14] 吴尽红,吕婴. 青春发育高峰期骨性 I 类女性患者下颌骨生长预测的研究[J]. 北京口腔医学,2005,13(4):231-233.

(收稿日期:2023-03-21 修回日期:2023-07-19)