

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.01197

· 论 著 ·

# 司来吉兰对帕金森病模型大鼠胃窦酪氨酸羟化酶和神经元型一氧化氮合酶表达的影响

毕树立<sup>1,2</sup>, 刘斌<sup>1\*</sup>, 高海英<sup>3</sup>

1. 河北联合大学附属医院神经内一科, 唐山 063000

2. 唐山市开平区医院急诊科, 唐山 063021

3. 唐山市丰南区医院神经内科, 唐山 063300

**[摘要]** **目的** 观察司来吉兰对帕金森病(Parkinson disease, PD)模型大鼠胃功能障碍及胃窦酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)及神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)表达的影响, 探讨司来吉兰对PD胃功能障碍的治疗作用及可能机制。**方法** 72只健康SD大鼠随机分为正常对照组、PD模型组和司来吉兰治疗组, 后两组采用颈背部皮下注射鱼藤酮制备PD模型, 模型制备成功后, 模型组每日并灌胃生理盐水, 治疗组每日灌胃给药司来吉兰0.5 mg/kg。分别于治疗后4 d、8 d测定胃固体食物残留率, 并采用免疫组化法和蛋白质印迹法检测胃窦TH和nNOS的表达。**结果** 与对照组相比, 模型组各时间点胃内固体食物残留率均增加, 胃窦TH表达均减少, nNOS表达均增加, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。与模型组相比, 治疗组各时间点胃内固体食物残留率均降低, 胃窦TH表达均升高, nNOS表达均降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。与治疗4 d组相比, 治疗8 d组大鼠胃内固体食物残留率明显降低, TH表达明显升高, nNOS阳性细胞表达明显降低, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 司来吉兰可改善PD大鼠胃功能障碍, 其作用机制可能与其减轻PD模型大鼠胃窦多巴胺能神经元的损伤和抑制nNOS表达有关。

**[关键词]** 帕金森病; 酪氨酸羟化酶; 一氧化氮合酶; 胃窦; 司来吉兰**[中图分类号]** R 742.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)11-1197-06

## Effects of selegiline on tyrosine hydroxylase and neuronal nitric oxide synthase in gastric antrum of rats with Parkinson disease

BI Shu-li<sup>1,2</sup>, LIU Bin<sup>1\*</sup>, GAO Hai-ying<sup>3</sup>

1. First Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Hebei United University, Tangshan 063000, Hebei, China

2. Department of Emergency, Hospital of Kaiping District, Tangshan 063021, Hebei, China

3. Department of Neurology, Hospital of Fengnan District, Tangshan 063300, Hebei, China

**[Abstract]** **Objective** To observe the effects of selegiline on tyrosine hydroxylase (TH) and neuronal nitric oxide synthase (nNOS) in the gastric antrum of rats with Parkinson disease (PD), so as to investigate the therapeutic effect and mechanism of selegiline for treatment of gastric dysfunction in PD. **Methods** A total of 72 SD rats were randomly divided into normal control group, PD model group, and selegiline treatment group. PD rat models were established by subcutaneous rotenone injection. After the success of model preparation, PD group was given normal saline, and the therapy group was given selegiline (0.5 mg/kg) by intragastric administration. At 4 d and 8 d after therapy, residual rate of solid food was detected in the stomachs of animals, and the expressions of TH and nNOS were detected by immunohistochemistry method and Western blotting analysis. **Results** Compared with the control group, the model group had significantly higher residual rate of solid food, significantly lower TH expression, and significantly increased nNOS expression in the gastric antrum (all  $P < 0.01$ ). Compared with the model group, the treatment group had significantly decreased residual rate of solid food, significantly increased TH expression and significantly lower nNOS expression in the gastric antrum at all time points ( $P < 0.05$ , or  $P < 0.01$ ). At 8 days after selegiline treatment, the residual rate of solid food was significantly lower, TH expression was significantly increased, and nNOS expression was significantly decreased (all  $P < 0.05$ ) compared with those at 4 days after

**[收稿日期]** 2014-05-11 **[接受日期]** 2014-09-25**[基金项目]** 唐山市科学技术研究与发展指导计划(13130292a)。Supported by Scientific and Technology Research and Development Plan of Tangshan(13130292a).**[作者简介]** 毕树立, 硕士生, 主治医师。

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0315-3725963, E-mail: liubintsh@126.com

treatment. **Conclusion** Selegiline can improve the gastric dysfunction in PD rats, which might be related to relieve of gastric dopaminergic neuronal injury and inhibition of nNOS expression.

[**Key words**] Parkinson disease; tyrosine hydroxylase; nitric oxide synthase; gastric antrum; selegiline

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(11):1197-1202]

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种常见于中老年的神经变性疾病,临床上以静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势步态障碍为主要特征,常伴胃排空延迟、便秘等胃功能障碍<sup>[1]</sup>。PD胃功能障碍的发生机制尚不清楚,可能与胃肠神经系统(enteric nervous system, ENS)内神经递质的变化密切相关<sup>[2-4]</sup>。酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)是儿茶酚胺类活性物质生物合成的限速酶,这种酶染色阳性的神经元可能产生多巴胺,TH的变化可能与PD的发生发展密切相关<sup>[5]</sup>。一氧化氮(nitric oxide, NO)是ENS主要抑制性神经递质之一,在体内由神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)催化所产生,介导平滑肌的松弛效应,在胃肠道蠕动反射中介导下行性抑制作用<sup>[6]</sup>。司来吉兰(咪多吡, selegiline)是一种常用的单胺氧化酶B抑制剂,能保护黑质细胞免于各种神经毒素的侵害而阻止PD进展,具有神经保护作用<sup>[7]</sup>,但其对PD模型大鼠胃功能障碍有何影响尚不明确。本研究通过观察司来吉兰对PD模型大鼠胃窦TH和nNOS表达的影响,探讨司来吉兰对PD患者胃功能障碍的治疗机制。

## 1 材料和方法

1.1 主要试剂与仪器 司来吉兰(批号H20040400;产地Orion Corporation Espoo, Finland),片剂,规格5 mg/片;鱼藤酮(批号201212)购自北京博奥森生物工程有限公司;市售葵花油;SP-0023免疫组化试剂盒(批号201302)、兔抗大鼠TH抗体和兔抗大鼠nNOS抗体均购自北京博奥森生物工程有限公司;DAB显色液购自北京中杉金桥生物技术有限公司;SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳低分子量标准蛋白购自华美生物工程有限公司;奥林巴斯BX63全自动显微镜扫描系统由日本奥林巴斯公司提供。高速台式离心机购自上海安亭科学仪器厂。

1.2 实验动物与分组 健康雄性SD大鼠72只,体质量250~300 g,由北京华阜康生物科技股份有限公司供给,合格证号:SCXK(京)2013-0013。在河北

联合大学屏障环境动物实验室饲养,室温控制在(23±2)℃,自然光照,自由进食。适应饲养2周后,将大鼠随机分为正常对照组、PD模型组和司来吉兰治疗组,并根据预实验结果将各组随机分为模型制备成功后4 d、8 d两亚组。每组各12只大鼠。

1.3 PD模型制备 采用颈背部皮下注射鱼藤酮制备PD模型<sup>[8]</sup>。鱼藤酮以葵花油溶解配制成2 mg/mL鱼藤酮葵花油乳液,充分震荡混匀后避光保存。模型组和司来吉兰组大鼠每日经颈背部皮下注射鱼藤酮葵花油乳液(鱼藤酮剂量为2 mg/kg),对照组每日颈背部皮下注射等量葵花油,待模型制备成功后停止注射。以出现行为学改变作为判定模型成功的指标<sup>[9]</sup>,选择得分2~6分者作为实验大鼠。

1.4 治疗方法 模型制备成功后,对照组和模型组每日灌胃给生理盐水,治疗组每日灌胃给司来吉兰0.5 mg/kg,根据亚组分组情况分别连续给药4 d或8 d。

1.5 胃固体食物残留率测定 参照朱红灿等<sup>[6]</sup>报道的方法,各组分别取6只大鼠,禁食不禁水12 h后自由进食1 h移去食物,进食前后分别称量食物以计算食物的消耗量。2 h后腹腔注射10%水合氯醛麻醉处死大鼠,取胃用滤纸拭干后称量,沿胃大弯剪开胃体,洗去胃内容物后拭干称量净质量,测定胃固体食物残留率:胃固体食物残留率(%)=(胃全质量-胃净质量)/食物消耗量×100%。

1.6 免疫组化法检测TH和nNOS表达 按试剂盒说明书操作要求检测各组TH和nNOS蛋白表达。各组分别取6只大鼠,用10%水合氯醛(3 mL/kg)腹腔麻醉动物,麻醉后经4%多聚甲醛灌流固定,剖腹后取大鼠胃窦1.5~2.0 cm,清洗干净胃内容物,剪去胃窦周围的脂肪和结缔组织,用4%多聚甲醛固定24 h。常规包埋、切片、脱蜡、水化、抗原修复;0.3%过氧化氢封闭内源性过氧化物酶20 min;1%山羊血清封闭20 min,分别加入一抗(兔抗鼠nNOS多抗;兔抗鼠TH单抗),4℃孵育过夜;加生物素化二抗,37℃孵育30 min;再加辣根酶标记的链酶卵白素,37℃孵育30 min。以上各步骤均用PBS

缓冲液浸洗 5 min×3 次。后加 DAB 显色,光镜下观察。以胞质呈棕黄色,胞核呈浅蓝色或紫蓝色为阳性细胞。高倍镜下随机观察各组大鼠胃窦不重叠的 6 个视野,进行 TH 和 nNOS 阳性细胞计数。

### 1.7 蛋白质印迹法检测 TH 和 nNOS 蛋白表达

取胃固体食物残留率测定后胃窦 1.5~2.0 cm,清洗干净胃内容物,剪去胃窦周围的脂肪和结缔组织,即刻投入液氮,后放入 EP 管中-80℃保存。冷冻胃窦按 40 mg/kg 加入蛋白裂解液,电动匀浆器匀浆,冰浴中静置 30 min,12 000 r/min( $r=3$  cm),4℃,离心 10 min。取上清液-20℃保存。经蛋白定量后分装,用 4℃预冷 PBS 调蛋白浓度到一致(5.3 μg/μL),加入 5×的上样缓冲液,使终浓度为 1×,在沸水中至少煮 5 min,冷却至室温,置于 4℃备用。取各组制备好的胃窦组织 15 μL(蛋白质量 80 μg),10%、15% SDS-PAGE 电泳分离后,以湿转法电转移至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上。将 PVDF 膜放入封闭液中封闭 1 h,加入稀释好的一抗(兔抗鼠 nNOS 多抗;兔抗鼠 TH 单抗),浓度为 1:1 000,4℃孵育过夜,PBS 洗膜,加入相应稀释好的二抗(羊抗兔 1:2 000),37℃反应 1 h,洗膜,以 ECL 显色,胶片曝光显影,结果用 Image J 分析。

1.8 统计学处理 所得数据以 Excel 建库,用 SPSS19.0 软件包进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。数据做正态性  $W$  检验和方差齐性 Levene 检验,采用随机区组设计的方差分析比较组间差异。检验水准( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 各组大鼠胃固体食物残留率的比较 动物模型大鼠经颈背部皮下注射鱼藤酮 7 周左右,出现 PD

行为学改变,其中 4 只由于病情过重给予淘汰,另有 2 只死亡,均给予相应补充。模型组大鼠各时间点胃内固体食物残留率均高于对照组(均  $P < 0.01$ ),治疗组大鼠各时间点胃内固体食物残留率均低于模型组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),且治疗后 8 d 亚组大鼠胃内固体食物残留率低于治疗 4 d 亚组( $P < 0.05$ )。具体数据见表 1。

表 1 各组大鼠胃固体食物残留率

Tab 1 Residual rate of solid food in the gastric antrum of rats in each group

Group	$\bar{x} \pm s, n=6, \%$	
	4 d	8 d
Control	40.945±1.618	40.296±1.496
PD	69.925±1.634**	68.367±2.105**
Selegiline	60.259±1.261 $\Delta$	50.310±1.417 $\Delta\Delta\blacktriangle$

PD; Parkinson disease. \*\*  $P < 0.01$  vs control group;  $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta P < 0.01$  vs PD group;  $\blacktriangle P < 0.05$  vs selegiline 4 d group

2.2 各组大鼠胃窦 TH 和 nNOS 免疫组化检测结果 免疫组化结果显示,对照组大鼠各时间点胃窦可见多量 TH 阳性细胞表达和少量 nNOS 阳性细胞表达。与对照组比较,模型组各时间点胃窦 TH 阳性细胞表达均减少,nNOS 阳性细胞表达均增加,差异有统计学意义(均  $P < 0.01$ )。与模型组比较,治疗组各时间点胃窦 TH 阳性细胞表达均增加,nNOS 阳性细胞表达均减少,差异均有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。与治疗组术后 4 d 亚组比较,术后 8 d 亚组大鼠各时间点胃窦 TH 阳性细胞数升高( $P < 0.05$ ),nNOS 阳性细胞数降低( $P < 0.05$ )。具体见表 2 和图 1。

表 2 各组大鼠胃窦 TH、nNOS 阳性细胞数的比较

Tab 2 Numbers of TH and nNOS positive cells in the gastric antrum of rats in each group

Group	$\bar{x} \pm s, n=6, A/HP$			
	TH		nNOS	
	4 d	8 d	4 d	8 d
Control	26.00±2.00	24.83±2.32	7.50±1.87	6.06±1.41
PD	7.83±2.64**	7.12±2.88**	21.13±2.61**	19.52±1.87**
Selegiline	13.00±1.41 $\Delta$	20.26±2.31 $\Delta\Delta\blacktriangle$	14.67±2.16 $\Delta$	10.33±2.11 $\Delta\Delta\blacktriangle$

TH: Tyrosine hydroxylase; nNOS: Neuronal nitric oxide synthase; PD: Parkinson disease. \*\*  $P < 0.01$  vs control group;  $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta P < 0.01$  vs PD group;  $\blacktriangle P < 0.05$  vs selegiline 4 d group

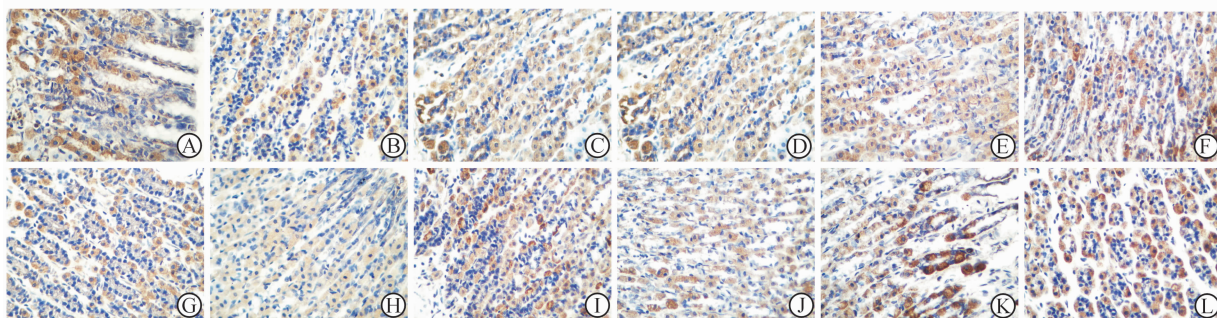


图 1 各组大鼠胃窦 TH 和 nNOS 免疫组化结果

Fig1 Immunohistochemical results of TH and nNOS in the gastric antrum of rats in each group

A-F:TH;G-L:nNOS. A,G: Control group 4 d; B,H: Model group 4 d; C,I: Treatment group 4 d; D,J: Control group 8 d; E,K:Model group 8 d; F,L: Treatment group 8 d. Original magnification: ×400

2.3 各组大鼠胃窦 TH 和 nNOS 蛋白质印迹检测结果  
 蛋白质印迹检测结果显示, 对照组大鼠各时间点胃窦 TH 表达量较多, nNOS 表达量较少。与对照组比较, 模型组各时间点胃窦 TH 表达量减少, nNOS 表达量增加, 差异有统计学意义 (均  $P < 0.01$ )。与模型组比较, 治疗组各时间点胃窦 TH 表

达量增加, nNOS 表达量减少, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。与治疗组术后 4 d 时比较, 治疗后 8 d 时大鼠各时间点胃窦 TH 表达量增加, nNOS 表达量降低 (均  $P < 0.05$ )。具体见表 3 和图 2。

表 3 各组大鼠胃窦 TH 和 nNOS 蛋白质印迹检测结果

Tab 3 Western blotting results of TH and nNOS protein expression in the gastric antrum of rats in each group

$\bar{x} \pm s, n=6$

GGroup	TH		nNOS	
	4 d	8 d	4 d	8 d
Control	3.32 ± 0.13	3.39 ± 0.03	0.17 ± 0.02	0.15 ± 0.03
PD	1.52 ± 0.09**	1.58 ± 0.14**	0.52 ± 0.09**	0.56 ± 0.08**
Selegiline	2.11 ± 0.18△	2.94 ± 0.42△△▲	0.40 ± 0.01△	0.18 ± 0.06△△▲

TH: Tyrosine hydroxylase; nNOS: Neuronal nitric oxide synthase; PD: Parkinson disease. \*\*  $P < 0.01$  vs control group; △  $P < 0.05$ , △△  $P < 0.01$  vs PD group; ▲  $P < 0.05$  vs selegiline 4 d group

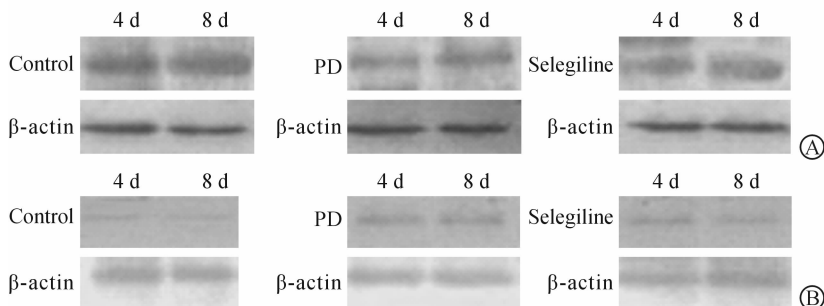


图 2 各组大鼠胃窦 TH(A) 和 nNOS(B) 蛋白质印迹检查结果

Fig 2 Western blotting results of TH (A) and nNOS (B) protein expression in the gastric antrum of rats in each group

TH: Tyrosine hydroxylase; nNOS: Neuronal nitric oxide synthase; PD: Parkinson disease

### 3 讨论

PD 患者常伴胃功能障碍等非运动症状,胃排空延迟是 PD 患者常见的上消化道功能紊乱症状<sup>[10]</sup>。本研究结果表明 PD 模型组大鼠进餐 2 h 后胃内固体食物残留率大于对照组,说明 PD 模型组大鼠胃排空速度明显减慢,PD 可引起胃功能障碍,这与 Greene 等<sup>[11]</sup>报道的结果一致。

PD 的主要病理改变是黑质多巴胺能神经元的变性丢失,PD 除了中枢神经变性外,胃肠神经亦发生变性,但其具体作用机制目前尚不清楚,有学者发现 PD 患者胃窦肌层内多巴胺能神经元的数量较对照组明显减少<sup>[12]</sup>,提示 PD 胃功能障碍可能与胃窦神经系统内神经递质的变化密切相关<sup>[2-4]</sup>。TH 是儿茶酚胺类活性物质生物合成的限速酶,在多巴胺生物合成的调节中发挥重要作用<sup>[13]</sup>。NO 是一种具有很强氧化还原特性的自由基性质的气体,在中枢神经系统中发挥着重要作用。NO 的半衰期非常短并难以控制,而一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)则相对稳定,且 NOS 广泛分布于神经元中,其在神经系统损伤中的表达变化已成为研究热点。目前 NOS 包括 3 种不同的亚型,分别为神经型(nNOS)、内皮型(eNOS)及诱导型(iNOS)。有报道<sup>[14]</sup>PD 大鼠出现的胃肠功能障碍可能与胃肠神经系统 nNOS 水平降低有关。本研究中免疫组化法和蛋白质印迹检测结果均显示,模型组大鼠胃窦 TH 表达比对照组明显降低,胃窦 nNOS 表达比对照组明显升高,表明 PD 大鼠胃窦 TH 减少及 nNOS 增多在 PD 的胃功能障碍发病过程中起着重要作用。

司来吉兰是一种常用的单胺氧化酶 B 抑制剂,它能够选择性不可逆地抑制多巴胺降解为高香草酸,从而增加多巴胺的蓄积,同时也能减少突触前膜对多巴胺的再摄取,促进多巴胺的释放。这些都延长了外源性及内源性多巴胺的作用时间而使 PD 患者的临床症状得到改善,在临床应用中表现为较好的治疗效果和耐受性<sup>[15-16]</sup>。另外,研究证实司来吉兰还能够抵抗氧自由基的氧化作用,上调超氧化物歧化酶和过氧化氢酶水平,减少细胞凋亡<sup>[17]</sup>;产生神经营养因子,保护黑质细胞免于各种神经毒素的侵害<sup>[18-19]</sup>,阻止 PD 进展。本研究显示,经司来吉兰治疗后,PD 模型大鼠胃固体食物残留减少,同时,大

鼠胃窦 TH 表达明显增加,胃窦 nNOS 表达明显减少,表明司来吉兰能改善 PD 患者的胃肠功能障碍,其作用机制可能与其减轻 PD 模型大鼠胃窦多巴胺能神经元的损伤和抑制 nNOS 表达有关,且随着时间的延长,作用更明显。这为 PD 患者胃功能障碍的防治提供了一定的理论依据。

### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

### [参考文献]

- [1] Pfeiffer R F. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17: 10-15.
- [2] Chaumette T, Lebouvier T, Aubert P, Lardeux B, Qin C, Li Q, et al. Neurochemical plasticity in the enteric nervous system of a primate animal model of experimental Parkinsonism [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21: 215-222.
- [3] Anderson G, Noorian A R, Taylor G, Anitha M, Bernhard D, Srinivasan S, et al. Loss of enteric dopaminergic neurons and associated changes in colon motility in an MPTP mouse model of Parkinson's disease [J]. *Exp Neurol*, 2010, 207: 4-12.
- [4] Tian Y M, Chen X, Luo D Z, Zhang X H, Xue H, Zheng L F, et al. Alteration of dopaminergic markers in gastrointestinal tract of different rodent models of Parkinson's disease [J]. *Neuroscience*, 2008, 153: 634-644.
- [5] 张晓录, 张逢春, 李尧华. 酪氨酸羟化酶与帕金森病的关系研究 [J]. *北华大学学报: 自然科学版*, 2005, 6: 224-227.
- [6] 朱红灿, 赵静, 张华, 罗常月, 李倩倩, 任秀花, 等. 帕金森病大鼠胃肠功能障碍的机制 [J]. *临床神经病学杂志*, 2011, 24: 202-205.
- [7] Zhao Q, Cai D, Bai Y. Selegiline rescues gait deficits and the loss of dopaminergic neurons in a subacute MPTP mouse model of Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32: 883-891.
- [8] 常宇涛, 罗小光, 任艳. 鱼藤酮损伤大鼠黑质致行为学及黑质多巴胺能神经元损伤 [J]. *解剖科学进展*, 2011, 17: 60-62.
- [9] 陈忻, 张楠, 赵晖, 穆阳. 鱼藤酮致帕金森病大鼠行为学与黑质病理损伤的关系 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2008, 34: 232-234.

- [10] 李 林,张博爱. 帕金森病的消化系统功能紊乱[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2010,37:517-520.
- [11] Greene J G, Noorian A R, Srinivasan S. Delayed gastric emptying and enteric nervous system dysfunction in the rotenone model of Parkinson's disease. [J]. *Exp Neurol*,2009,218:154-161.
- [12] Taylor T N, Caudle W M, Shepherd K R, Noorian A, Jackson C R, Iuvone P M, et al. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease revealed in an animal model with reduced monoamine storage capacity [J]. *J Neurosci*, 2009,29:8103-8113.
- [13] 张 阳,张志坚,俞晓岚,黄志新,吴秀丽. 慢病毒介导的新型 Tet-On 系统大鼠 GDNF 和 TH 双基因脑内转移对帕金森病大鼠模型的保护作用[J]. *中国药理学通报*,2011,27:234-239.
- [14] 赵 静,郭刚花,藏卫东,张 华,罗常月,李倩倩. 帕金森病大鼠胃肠功能障碍和肌间神经丛一氧化氮变化的研究[J]. *中风与神经疾病杂志*,2011,28:597-600.
- [15] Robottom B J. Efficacy, safety, and patient preference of monoamine oxidase B inhibitors in the treatment of Parkinson's disease [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2011,5:57-64.
- [16] 沈鸿雁,徐赫男,胡 春. 用于帕金森病治疗的单胺氧化酶 B 抑制剂的临床评述[J]. *中国药物化学杂志*, 2011,21:483-488.
- [17] Ebadi M, Sharma S, Shavali S, El Refaey H. Neuroprotective actions of selegiline [J]. *J Neurosci Res*,2002,67:285-289.
- [18] Nagatsu T, Sawada M. Molecular mechanism of the relation of monoamine oxidase B and its inhibitors to Parkinson's disease: possible implications of glial cells[J]. *J Neural Transm Suppl*,2006,71:53-65.
- [19] Weinreb O, Amit T, Sagi Y, Drigues N, Youdim M B. Genomic and proteomic study to survey the mechanism of action of the anti-Parkinson's disease drug, rasagiline compared with selegiline, in the rat midbrain[J]. *J Neural Transm*,2009,116:1457-1472.

[本文编辑] 周燕娟,孙 岩

