

# 糖痹康对糖尿病大鼠坐骨神经 II 相代谢酶 GCLc 和 GST pi 蛋白与 mRNA 的影响

张岩 穆晓红 孙文 吴丽丽 郭璇 许光远 李伟笠 姜月滢 邓莉 洪明昭  
刘铜华

**【摘要】 目的** 观察糖痹康对糖尿病大鼠坐骨神经 II 相代谢酶谷氨酸半胱氨酸连接酶亚基 (glutamate-cysteine ligase catalytic subunit, GCLc) 和谷胱甘肽-S-转移酶 (glutathione s-transferase, GST) pi 蛋白与 mRNA 的影响,探讨糖痹康对糖尿病周围神经病变大鼠坐骨神经保护作用机制。**方法** 雄性 SD 大鼠,高脂饲料与小剂量链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 联合诱发糖尿病大鼠模型,模型成功后将糖尿病大鼠随机分为 5 组:模型组、 $\alpha$ -硫辛酸 (alpha lipoic acid, ALA) 组 (0.0268g/(kg·d)), 糖痹康高 (2.5g/kg)、中 (1.25g/kg)、低 (0.625g/kg) 剂量组,每组 10 只,另将雄性 SD 大鼠 10 只设为正常组。治疗 12 周后测大鼠右侧坐骨神经传导速度;Western blot 检测大鼠坐骨神经中 GCLc 和 GST pi 蛋白的表达;实时荧光定量 PCR 检测大鼠坐骨神经中 GCLc 和 GST pi mRNA 的表达。**结果** 与模型组相比,12 周后 ALA 组、糖痹康高、中剂量组大鼠坐骨神经传导速度明显升高 ( $P<0.05$ ); ALA 组、糖痹康高、中剂量组 GCLc 和 GST pi 蛋白及 mRNA 表达均明显高于模型组 ( $P<0.05$ )。**结论** 糖痹康可通过诱导 II 相代谢酶 GCLc 和 GST pi 改善糖尿病大鼠坐骨神经损伤。

**【关键词】** 糖痹康; 糖尿病周围神经病变; 坐骨神经; II 相代谢酶; G 谷氨酸半胱氨酸连接酶亚基和谷胱甘肽-s 转移酶 Pi

**【中图分类号】** R587.2 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.03.007

**Effect of Tangbikang on the protein and mRNA of Phase II metabolizing enzymes of GCLc and GST pi of sciatic nerve in diabetic rats** ZHANG Yan, MU Xiao-hong, SU Wen, et al. Department of Endocrinology, Dongfang Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China.

Corresponding author: LIU Tong-hua, E-mail: thliu@vip.163.com

**【Abstract】 Objective** To observe the effect of Tangbikang (TBK) on the protein and mRNA of Phase II metabolizing enzymes of GCLc and GST pi of sciatic nerve in diabetic rats to investigate the protection of the sciatic nerve in rats with diabetic peripheral neuropathy. **Methods** Male SD rats were selected for research, high fat diet combined with low dose of streptozotocin (STZ) to induced diabetic model, and the rats were randomly divided into 5 groups: model group, alpha-lipoic acid (ALA) group, TBK high dose group (2.5g/kg), medium dose group (1.25g/kg) and low dose group (0.625g/kg), 10 rats in each group and another 10 male SD rats were put into normal group. After 12 weeks treatment, the right sciatic nerve conduction velocity was measured by direct method, and the protein and mRNA of GST pi and GCLc were detected by Western blot and real-time PCR. **Results** After 12 weeks, the sciatic nerve conduction velocity in the ALA group, TBK high and medium dose groups was significantly higher than that

基金项目: 国家自然科学基金 (81373587); 教育部中医养生学重点实验室, 北京市中医养生学重点实验室

作者单位: 100078 北京中医药大学东方医院内分泌科 [张岩 (博士研究生)、郭璇 (博士研究生)、许光远 (博士研究生)、姜月滢 (硕士研究生)、洪明昭 (硕士研究生)、刘铜华]; 北京中医药大学中医养生所 (孙文、吴丽丽、刘铜华); 北京中医药大学研究生院 (刘铜华); 北京中医药大学东直门医院骨科 [穆晓红、李伟笠 (硕士研究生)]; 陕西中医药大学内分泌科 [邓莉 (硕士研究生)]

作者简介: 张岩 (1985-), 女, 2013 级在读博士研究生。研究方向: 糖尿病及其并发症临床及实验研究。E-mail: lyul111@126.com

通讯作者: 刘铜华 (1963-), 博士, 博士后, 教授, 主任医师, 博士生导师。研究方向: 糖尿病及其并发症临床及实验研究。E-mail: thliu@vip.163.com

in the model group ( $P < 0.05$ ). The expression of GST pi and GCLc protein and mRNA in the ALA group, TBK high and medium dose groups were significantly higher than those in the model group. **Conclusion** TBK can improve the sciatic nerve injury of DPN rats by inducing Phase II metabolizing enzymes of GCLc and GST pi of sciatic nerve in diabetic rats.

**【Key words】** Tang Bi Kang; Diabetic peripheral neuropathy; Sciatic nerve; Phase II drug metabolizing enzymes; GCLc and GST pi

糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 重要并发症之一,随着 DM 患病率及病程的延长,DPN 发病率呈上升趋势。在对全国住院 DM 患者并发症及其相关危险因素 10 年回顾性调查分析显示,中国 DPN 的发生率达 60.3%<sup>[1]</sup>,而 DPN 是 DM 患者并发足部溃疡,最终导致截肢的主要原因<sup>[2-3]</sup>,早期干预 DPN 高危患者可有效降低糖尿病足部溃疡发生率和截肢率<sup>[4]</sup>。而中医药在 DPN 的防治方面积累了丰富的经验,但其作用机制尚未完全阐明。氧化应激在糖尿病慢性并发症的发生发展过程中处于核心地位<sup>[5]</sup>,因此氧化/抗氧化失调是 DPN 发生的重要机制。II 相代谢酶 (phase II enzymes) 又称 II 相抗氧化酶 (phase II antioxidant enzymes),包括谷氨酸半胱氨酸连接酶 (glutamate-cysteine ligase, GCL),谷胱甘肽-S-转移酶 (glutathione s-transferase, GST) 等,能够保护机体免受毒性物质及某些活性物质的侵害,因此诱导其亚基 (glutamate-cysteine ligase catalytic subunit, GCLc) 和 GST pi 的表达,能够有效对抗有害物质侵害导致的相关疾病<sup>[6]</sup>。

前期研究表明,中药复方糖痹康具有抗氧化应激,保护 DPN 大鼠坐骨神经的作用<sup>[7]</sup>。本实验在前期研究基础上,观察糖痹康对 DPN 大鼠 II 相代谢酶 GCLc 和 GST pi 蛋白与 mRNA 的影响,探讨糖痹康对 DPN 大鼠坐骨神经保护作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

SD 大鼠,4 周龄,雄性,60 只,体重 (100±20)g,由北京维通利华动物实验中心提供,动物生产许可证号:SCXK(京)2004-0009。

### 1.2 药品制备

糖痹康 (黄芪 15 g、女贞子 10 g、桂枝 9 g、赤芍 9 g、黄芩 5 g、黄连 3 g、水蛭 1 g、鸡血藤 15 g、醋制延胡索 5 g) 由北京中医药大学中药学院提供;α-硫辛酸 (alpha-lipoic acid, ALA),由德国史达德大药厂提供,进口药品注册证:H20110104。

### 1.3 试剂及仪器

高脂饲料,购自北京科奥协力饲料有限公司;链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ, 美国, sigma);罗氏血糖仪 (罗氏, ACCU-CHEK);BL-420S 生物机能换能系统 (成都泰盟科技有限公司);紫外分光光度计 eppendorf (德国 Biophotometer);电泳后用半干转电转印仪 (美国 Bio-Rad Trans-Blot SD);PVDF 膜上 (德国, 默克微孔);一抗:兔来源的单克隆抗体 GCLc (美国 Abcam 公司, 货号: ab190685, 批号: GR175654-1),兔来源的单克隆抗体 GST pi (美国 Abcam 公司, 货号: ab138491, 批号: GR100476-11);二抗:辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG (北京中杉金桥生物技术有限公司, 货号: ZB-2301, 批号: 109525);Trizol 试剂盒 (美国 Invitrogen 公司);核酸紫外分光光度计 (德国 Biophotometer 公司);M-MLV 反转录试剂盒 (日本 Takara 公司);PCR 引物 (生工生物工程 (上海) 有限公司);Oligo (dT) (购自 Takara 公司, 日本);dNTP (日本 Takara 公司);DNA Marker (日本 Takara 公司);SYBR mix (瑞士 Roche 公司);Real-Time PCR 仪 (美国 ABI 公司)

### 1.4 模型建立与分组

雄性 SD 大鼠 60 只,适应性喂养 1 周后,随机选取 10 只作为正常组,予普通饲料喂养,余鼠给予高脂饲料连续喂养,4 周后腹腔注射 STZ 35 mg/kg 造糖尿病大鼠模型。72 小时后用罗氏血糖仪测大鼠尾尖血随机血糖,将两次随机血糖水平 >16.7 mmol/L 且血糖水平稳定 3 天者视为造模成功,按体质量和血糖水平随机分为模型组、ALA 组、糖痹康高、中、低剂量组,每组各 10 只,其中 ALA 0.0268 g/(kg·d) 组腹腔注射,糖痹康高 2.5 g/(kg·d)、中 1.25 g/(kg·d)、低 0.625 g/(kg·d) 剂量组灌胃,正常组和模型组给予同体积生理盐水。实验期间明暗各 12 小时,大鼠自由摄食饮水,连续治疗 12 周。

### 1.5 血糖检测

分别在第 0 周和 12 周末测试大鼠尾尖血,观察随机血糖的变化。

表 1 引物序列

基因名		引物序列	产物长度
GCLc	Forward primer	5'- AATGGTGTACGGTGGCATAG -3'	122bp
	Reverse primer	5'- CAACCTTGGACACTGGAATG -3'	
GST pi	Forward primer	5'- TGGCTCTGAGATACTTCATCG -3'	81bp
	Reverse primer	5'- AATGGTGTACGGTGGCATAG -3'	
GADPH	Forward primer	5'- CAACTCCCTCAAGATTGTCAGCAA -3'	128bp
	Reverse primer	5'- GGCATGGACTGTGGTCATGA -3'	

1.6 神经电生理的测定

应用 BL-420S 生物机能换能系统,采用双通道法,分别测定 SD 大鼠右侧坐骨神经运动神经(motor nerve conduction velocity, MNCV)和感觉神经传导速度(sensory nerve conduction velocity, SNCV)。麻醉后的大鼠置于恒温垫上俯卧位固定,暴露大鼠右侧坐骨神经,将暴露的神经轻轻挂在包含两组刺激电极和记录电极的电极钩上,神经表面滴加 37℃ 预热的石蜡油使神经保持在湿润温暖的环境中。参数设置:细电压,单刺激,延时 100 ms,波宽 1 ms,刺激强度 1 v。测量方法:(1)MNCV:将电极挂钩通道 1 刺激电极的一端置于神经近端,通道 2 记录电极的一端置于神经远端,刺激后记录诱发动作电位,施予刺激到出现诱发电位的时间称为潜伏期,刺激电极起始点与记录电极起始点间的长度为距离,本实验采用双通道记录法,故以两通道动作电位出现峰位的时间差为潜伏期值,以两通道刺激电极间距离 0.8 cm 为刺激电极起始点与记录电极起始点间长度值。代入公式:MNCV = 刺激电极起始点与记录电极起始点间的长度(m)/潜伏期(s)。(2)SNCV:交换刺激电极与记录电极的位置,使之与测定 MNCV 的位置相反。SNCV 的计算方法同 MNCV。

1.7 Western Blot 测定 GCLc、GST pi 的蛋白表达

提取大鼠坐骨神经总蛋白,分别以 10% 和 12% SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白,转膜、封闭,分别加入一抗 GCLc(1:2000)和 GST pi(1:2000),孵育,4℃ 过夜。次日加入二抗(1:10000),显影、定影。以 GADPH 为内参。用 IPP 软件对扫描图象的目的条带进行灰度分析。

1.8 real-time PCR 测定 GCLc 和 GST pi 的 mRNA 表达

Trizol 法提取坐骨神经总 RNA,Real-Time PCR 检测 GCLc 和 GST pi 的 mRNA 表达水平。用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  计算各个样本目的基因的表达变化。

1.9 统计学方法

数据采用 SPSS 17.0 统计软件分析,计量资料以均值±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),符合方差齐性的 MNCV、GCLc 蛋白、GST pi 蛋白和 mRNA 的两组间差异比较采用 LSD 法,不符合方差齐性的随机血糖、SNCV、GCLc mRNA 两组间差异比较采用 Dunnett T3 法, $P<0.05$  表示差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 糖痹康改善 SD 大鼠随机血糖

与正常组相比较,治疗前、后各组大鼠随机血糖水平平均显著升高( $P<0.01$ );与模型组比较,治疗后,ALA 组、糖痹康高、中剂量组大鼠血糖显著降低( $P<0.01$  或  $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 各组大鼠不同时期随机血糖 ( $\bar{x}\pm s, n=10, \text{mmol/L}$ )

组别	干预前	干预后
正常组	5.45±0.48	5.72±0.49
模型组	23.25±3.15 <sup>a</sup>	28.20±3.41 <sup>a</sup>
ALA 组	23.62±3.39 <sup>a</sup>	21.94±3.60 <sup>ab</sup>
糖痹康高剂量组	23.31±3.36 <sup>a</sup>	21.46±2.89 <sup>ac</sup>
糖痹康中剂量组	23.54±3.52 <sup>a</sup>	23.41±2.73 <sup>ab</sup>
糖痹康低剂量组	23.83±4.09 <sup>a</sup>	25.39±3.90 <sup>a</sup>

注:与正常组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ,<sup>c</sup> $P<0.01$

2.2 糖痹康改善 SD 大鼠坐骨神经传导速度

与正常组比较,治疗后,模型组大鼠 MNCV 和 SNCV 显著下降( $P<0.01$ ),ALA 组、糖痹康高剂量组大鼠 MNCV 和 SNCV 无明显下降( $P>0.05$ );与模型组比较,ALA 组、糖痹康高、中剂量组大鼠 MNCV 和 SNCV 明显升高( $P<0.01$  或  $P<0.05$ ),糖痹康低剂量组无明显变化( $P>0.05$ )。见表 3。

表 3 各组大鼠坐骨神经传导速度比较 ( $\bar{x} \pm s, n=9, \text{m/s}$ )

组别	MNCV	SNCV
正常组	35.14 $\pm$ 2.70	34.60 $\pm$ 4.95
模型组	24.65 $\pm$ 4.35 <sup>b</sup>	23.36 $\pm$ 4.06 <sup>b</sup>
ALA 组	32.26 $\pm$ 5.08 <sup>d</sup>	33.12 $\pm$ 5.12 <sup>d</sup>
糖痹康高剂量组	34.13 $\pm$ 4.23 <sup>d</sup>	33.48 $\pm$ 4.28 <sup>d</sup>
糖痹康中剂量组	28.98 $\pm$ 2.43 <sup>bc</sup>	29.04 $\pm$ 2.75 <sup>c</sup>
糖痹康低剂量组	27.50 $\pm$ 4.84 <sup>b</sup>	26.92 $\pm$ 2.66 <sup>a</sup>

注:与正常组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ,<sup>d</sup> $P<0.01$

### 2.3 糖痹康对 GCLc 和 GST pi 蛋白表达的影响

与正常组相比较,各糖尿病组 GCLc 蛋白表达显著降低( $P<0.01$ );与模型组比较,ALA 组、糖痹康高、中剂量组大鼠坐骨神经 GCLc 蛋白表达显著升高( $P<0.01$  或  $P<0.05$ ),糖痹康低剂量组大鼠坐骨神经 GCLc 蛋白表达与模型组比较无显著差异( $P>0.05$ )。见图 1,表 4。

与正常组比较,各糖尿病组 GST pi 蛋白表达显著降低( $P<0.01$ );与模型组比较,ALA 组、糖痹康高、中剂量组大鼠坐骨神经 GST pi 蛋白表达明显升高( $P<0.01$  或  $P<0.05$ ),糖痹康低剂量组大鼠坐骨神经 GST pi 蛋白表达与模型组比较无显著差异( $P>0.05$ )。

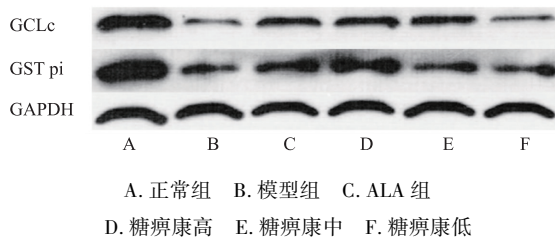


图 1 大鼠坐骨神经组织匀浆 western blot 检测结果

表 4 各组大鼠坐骨神经蛋白表达 ( $\bar{x} \pm s, n=4$ )

组别	GCLc	GST pi
正常组	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00
模型组	0.26 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>	0.30 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>
ALA 组	0.51 $\pm$ 0.05 <sup>ac</sup>	0.57 $\pm$ 0.07 <sup>ac</sup>
糖痹康高剂量组	0.48 $\pm$ 0.08 <sup>ac</sup>	0.78 $\pm$ 0.10 <sup>ac</sup>
糖痹康中剂量组	0.37 $\pm$ 0.11 <sup>ab</sup>	0.47 $\pm$ 0.10 <sup>ab</sup>
糖痹康低剂量组	0.24 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>	0.40 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>

注:与正常组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ,<sup>c</sup> $P<0.01$

### 2.4 糖痹康对 GCLc 和 GST pi 的 mRNA 表达的影响

与正常组比较,模型组、糖痹康中、低剂量组 GCLc 的 mRNA 表达显著降低( $P<0.01$  或  $P<0.05$ );

与模型组比较,ALA 组、糖痹康高、中剂量组大鼠坐骨神经 GCLc 的 mRNA 表达显著升高( $P<0.01$  或  $P<0.05$ )。低剂量组坐骨神经 GCLc 的 mRNA 表达升高不明显( $P>0.05$ )。

与正常组比较,各组 GST pi 的 mRNA 表达明显降低( $P<0.01$ );与模型组比较,ALA 组、糖痹康高、中剂量组大鼠坐骨神经 GST pi 的 mRNA 表达明显升高( $P<0.01$  或  $P<0.05$ )。低剂量组坐骨神经 GST pi 的 mRNA 表达升高不明显( $P>0.05$ )。

表 5 各组大鼠坐骨神经 mRNA 表达 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	GCLc	GST pi
正常组	1.12 $\pm$ 0.18	0.98 $\pm$ 0.17
模型组	0.45 $\pm$ 0.13 <sup>b</sup>	0.42 $\pm$ 0.09 <sup>b</sup>
ALA 组	0.86 $\pm$ 0.18 <sup>c</sup>	0.71 $\pm$ 0.08 <sup>bd</sup>
糖痹康高剂量组	0.87 $\pm$ 0.05 <sup>d</sup>	0.75 $\pm$ 0.20 <sup>ad</sup>
糖痹康中剂量组	0.72 $\pm$ 0.09 <sup>ac</sup>	0.64 $\pm$ 0.18 <sup>bc</sup>
糖痹康低剂量组	0.57 $\pm$ 0.11 <sup>b</sup>	0.57 $\pm$ 0.13 <sup>b</sup>

注:与正常组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ,<sup>d</sup> $P<0.01$

### 3 讨论

DPN 是 DM 慢性并发症之一,其发病率高,严重威胁着患者的生存质量及寿命,给家庭和社会造成了巨大的经济负担,因其发病机制复杂,是多种因素共同作用的结果,因此其治疗一直成为研究的热点和难点<sup>[8]</sup>。

中医药治疗 DPN 有独特优势,其全方位、多靶点的中医药治疗方案临床效果显著<sup>[10-12]</sup>,但其作用机制尚未完全阐明。糖痹康(已获国家专利:ZL200810167551.1)在《金匱要略·血痹虚劳》黄芪桂枝五物汤的基础上加减化裁,临床疗效显著,前期研究表明<sup>[7]</sup>,糖痹康能显著升高 DPN 大鼠血清中消除过氧化物的超氧化物歧化酶和分解过氧化物的谷胱甘肽过氧化物酶水平,从而改善坐骨神经传导速度。

应激蛋白的上调是机体对抗不利条件的一种普遍保护机制,这其中包括氧化应激反应。GCLc 和 GST pi 是 II 相解毒酶,具有神经保护作用<sup>[9-12]</sup>。GCLc 是 GSH 的限速酶,是维持细胞内 GSH 动态平衡的关键因素,而 GSH 在细胞防御氧化侵害和维护氧化还原动态平衡起重要作用,是保证细胞凋亡功能正常的重要酶<sup>[13]</sup>。GST 催化谷胱甘肽与各种亲电物质结合并促进其排泄,并可以去除机体内过氧

(下转本期第 302 页)



(上接本期第 286 页)

化氢,降低脂质过氧化物<sup>[9]</sup>。GSH 以多种形式存在于机体内,其中 GST pi 形式在胶质细胞与黑质多巴胺能神经元中高度表达<sup>[10-11]</sup>。研究表明,GST pi 敲除小鼠对四氧嘧啶的神经毒性更易感,而 GST pi 的过表达可降低鱼藤酮诱导的皮层神经元的神经毒性,从而减少氧化应激<sup>[12]</sup>。本实验研究发现糖痹康可显著上调 GCLc 和 GST pi 的蛋白和基因表达,说明糖痹康通过调节 II 相代谢酶保护和修复 DPN 坐骨神经损伤。

Nrf2-Keap1-ARE 信号通路是体内重要的抗氧化信号通路,在 II 相酶的表达中起着关键作用<sup>[14]</sup>。生理状况下,Nrf2 存在于胞浆中并被 Keap1 抑制,当受到外来物质的刺激后,Nrf2 与 Keap1 迅速解离进入核内,并与抗氧化反应元件相互作用,促进 II 相酶基因转录<sup>[15]</sup>。本研究团队将进一步研究糖痹康对 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路的影响,以进一步解释糖痹康对 DPN 坐骨神经的保护机制。

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会糖尿病慢性并发症调查组. 中国住院糖尿病患者并发症及其相关危险因素 10 年回顾性调查分析[J]. 中国糖尿病杂志,2003,11(4):232-237.
- [2] Monteiro SM, Boyko EJ, Ribeiro J, et al. Risk stratification systems for diabetic foot ulcers: a systematic review [J]. Diabetologia,2011,54(5):1190-1199.
- [3] Elizabeth L, Marjana TC, Robert SK, et al. The role of surgical

debridement in healing of diabetic foot ulcers[J]. Wound Repair and Regeneration,2010,18(5):433-438.

- [4] Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, et al. Preventive Foot Care in People With Diabetes [J]. Diabetes Care, 1998, 21(12):2161-2177.
- [5] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications[J]. Nature, 2001,414(6865):813-820.
- [6] 刘晓平. 银杏叶提取物(EGb)通过 Keap1-Nrf2-ARE 通路诱导药物代谢二相酶的研究[D]. 合肥:安徽医科大学临床药理研究所,2007.
- [7] Xin WY, Feng QL, Guo JJ, et al. Antioxidation and anti-inflammatory activity of Tang Bi Kang in rats with diabetic peripheral neuropathy[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine,2015,15:66.
- [8] Argoff C E, Cole B E, Fishbain D A, et al. Diabetic peripheral neuropathic pain: clinical and quality-of-life issues[J]. Mayo Clinic Proceedings,2006,81(4):S1-S11.
- [9] Dringen R, Hirrlinger J. Glutathione pathways in the brain[J]. Biological Chemistry, 2005,384(4):505-516.
- [10] Castro-Caldas M, Neves Carvalho A, Peixeiro I, et al. GSTpi Expression in MPTP-Induced Dopaminergic Neurodegeneration of C57BL/6 Mouse Midbrain and Striatum[J]. Journal of Molecular Neuroscience,2009,38(2):114-127.
- [11] Johnson JA1, el Barbary A, Kornguth SE, et al. Glutathione S-transferase isoenzymes in rat brain neurons and glia[J]. Journal of Neuroscience, 1993,13(5):2013-2023.
- [12] Shi M, Bradner J, Bammler TK, et al. Identification of glutathione S-transferase pi as a protein involved in Parkinson disease progression [J]. American Journal of Pathology,2009,175(1):54-65.

(收稿日期: 2015-12-28)

(本文编辑: 蒲晓田)