

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.04.004

针刺对 PD 胃肠功能障碍大鼠不同部位 GDNF 含量 及胃肠生理指标的影响 *

秦正巍¹ 王 顺^{1Δ} 白 妍² 李 元¹ 乔国强¹ 韦 波² 付 艺²

(1 黑龙江中医药大学 黑龙江 哈尔滨 150040; 2 黑龙江省中医药科学院 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要 目的:探讨不同针刺对帕金森(Parkinson's Disease)胃肠功能障碍大鼠中脑黑质、胃、结肠中胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)含量变化影响。**方法:**腹腔注射鱼藤酮溶液建立 PD 胃肠功能障碍模型并用阿普吗啡(APO)诱导实验检测。将 60 只已造模大鼠按随机数字表法分成模型组、假手术组、西药组、空白组、调神畅志组和常规针刺共 6 组,给予相应治疗 2 周。观察各组大鼠体重变化,检测粪便含水率、胃内容物残留率及小肠推进率,采用免疫组织化学法及 ELISA 法对黑质、胃、结肠 GDNF 含量检测。**结果:**体重和粪便含水率方面:西药组及两针刺组较模型组,差异显著($P<0.01$),西药组改善程度优于调神组($P<0.05$),调神组改善程度优于常规组($P<0.05$)。小肠推进率和胃内容物残留率:西药组及两针刺组与模型组相比差异明显($P<0.01$);西药组改善程度优于调神组($P<0.05$),调神组优于常规组($P<0.05$)。中脑黑质、胃、结肠 GDNF 变化:空白组及假手术组含量高于模型组($P<0.01$);西药组及两针刺组较模型组相比,含量升高($P<0.01$),西药组优于调神组($P<0.05$),调神组均优于常规组($P<0.05$)。**结论:**针刺治疗可提高 PD 胃肠功能障碍大鼠黑质、胃、结肠中 GDNF 含量,且调神组优于常规组,与西药组接近。调神畅志针法对 PD 胃肠功能障碍作用的原理可能是因为提升了结肠、脑、胃的 GDNF 含量来完成。

关键词:帕金森病;胶质细胞源性神经营养因子(GDNF);调神畅志针法

中图分类号:R-33;R742.5;R245 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)04-615-06

Effect of Acupuncture on GDNF Content and Gastrointestinal Physiological Indexes in Different Parts of PD Gastrointestinal Dysfunction Rats*

QIN Zheng-wei¹, WANG Shun^{1Δ}, BAI Yan², LI Yuan¹, QIAO Guo-qiang¹, WEI Bo², FU Yi²

(1 Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150040 China;

2 Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150040, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of different acupuncture on the content of glial cell derived neurotrophic factor (GDNF) in substantia nigra, stomach and colon of rats with Parkinson's gastrointestinal dysfunction. **Methods:** The gastrointestinal dysfunction model of PD was established by injecting rotenone solution and detecting with apomorphine induction test. According to random number table method, 60 rats were divided into 6 groups: blank group, sham-operated group, model group, western medicine group, Tiaoshen Changzhi group and ordinary acupuncture group. The rats were treated for 2 weeks. The changes of body weight were observed, fecal moisture content, gastric content residual rate and intestinal propelling rate were detected, and GDNF content in substantia nigra, stomach and colon were detected by immunohistochemistry and ELISA. **Results:** Body weight and fecal water content: the western medicine group and the two acupuncture groups were significantly increased compared with the model group ($P<0.01$). The improvement degree in the western medicine group was better than that in the Tiaoshen Changzhi group ($P<0.05$), and the improvement degree in the Tiaoshen Changzhi group was better than in the ordinary acupuncture group ($P<0.05$). In terms of intestinal propulsion rate and gastric contents residual rate, there were significant differences between the western medicine group and the two acupuncture groups and model group ($P<0.01$). The improvement of the western medicine group was better than that of Tiaoshen Changzhi group ($P<0.05$), the Tiaoshen Changzhi group was better than the ordinary group ($P<0.05$). The changes of GDNF in substantia nigra, stomach and colon of midbrain were as follows: the contents of GDNF in blank group and sham group were higher than the model group ($P<0.01$). Compared with the model group, the content of the western medicine group and the two acupuncture groups increased ($P<0.01$). The efficacy of the western medicine group was better than that of the Tiaoshen Changzhi group ($P<0.05$), and the Tiaoshen Changzhi group was better than that of the conventional acupuncture group ($P<0.05$). **Conclusion:** Acupuncture treatment increased the content of GDNF in substantia nigra, stomach and colon of rats with PD gastrointestinal dysfunction, and the Tiaoshen Changzhi group was better than the

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81674091)

作者简介:秦正巍(1991-),女,博士研究生,住院医师,主要研究方向:针刺治疗帕金森氏病,

电话:15546045532, E-mail: 1615118079@qq.com

Δ 通讯作者:王顺,男,博士,主任医师,主要研究方向:针刺治疗帕金森氏病等神经系统疑难病, E-mail: hljiang@aliyun.com

(收稿日期:2021-05-23 接受日期:2021-06-18)

conventional group and close to the western medicine group. One of the mechanisms of Tiaoshen Changzhi acupuncture in the treatment of gastrointestinal dysfunction of PD may be due to the enhancement of GDNF in the brain, stomach and colon.

Key words: Parkinson's disease; Glial cell derived neurotrophic factor (GDNF); Tiaoshen stitch

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R742.5; R245 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)04-615-06

前言

帕金森病是以中脑黑质多巴胺能神经元变性丧失为特征的神经系统疾病^[1]。运动症状表现为静止震颤、肌肉强直及步态异常等,非运动症状(Nonmotor symptoms,NMS)表现为睡眠、精神及认知障碍等^[2]。国内外诸多研究显示,症状出现最早、发生率最高的非运动症状之一就是 PD 胃肠功能障碍,以胃轻瘫、上消化道流涎及下消化道蠕动减慢致排便困难等为主要表现,影响患者对左旋多巴药物的吸收,使患者症状出现波动,日常生活受到很大困扰。GDNF 作为具有多种生物活性的神经营养因子而受到很多关注。它能对抗肠上皮细胞凋亡,保护肠黏膜并促进其再生^[3]。GDNF 还可治疗 PD 并防止因滥用神经毒性药物而出现的上瘾及不良反应^[4]。目前在帕金森病的治疗方面,西药美多芭对 PD 的运动症状改善明显,却对于 PD 伴随的非运动症状如胃肠功能障碍等基本无效,且随用药时间延长会出现“开关现象”^[5]。而中医针灸、中药对其治疗作用则是不可比拟的。因此,本文拟通过观察鱼藤酮诱导的 PD 胃肠功能障碍大鼠 GDNF 含量变化,探讨调神畅志针法对其发病机制的作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康 SPF 级 SD 雄性大鼠 60 只,体重 180-220 g,合格证号:SCXK(黑)2019-001。室温(21±4℃),湿度(34±3%),所在环境噪音<55 分贝,换气量控制在(7-16 次/小时)。

1.2 主要试剂及仪器

美多芭(H10930198 上海罗氏制药有限公司);多潘立酮(H10910003 西安杨森制药有限公司);鱼藤酮(MAYA-CR-8461 玛雅试剂);微量高速离心机(TG16W 北京世纪科信科学仪器有限公司);电子分析天平(1.120 g/0.1 mg 国产 AE1204)组织石蜡包埋机(EG1150H LEICA 公司);正置显微镜(BX51 Olympus 公司);ELISA 试剂盒(泉州市科诺迪生物科技有限公司)。

1.3 动物模型的制备

SD 大鼠 60 只,腹腔注射鱼藤酮混悬液方法^[6]进行造模。连续 4 周,每周注入 5 天。假手术组注同等剂量氯仿苯甲基纤维素钠,空白组不作处置。

1.4 分组及实验方法

随机数字表法分造模组、空白组、假手术组。将造模组成功的 40 只大鼠分为调神畅志组、常规针刺组、西药组、模型组,各 10 只;假手术组、空白组各 10 只。常规组:参照《实验动物针灸穴位图谱》,依据《针灸学》十三五教材选取天枢、足三里、中脘、“舞蹈震颤区”。0.25 mm×25 mm 毫针刺,留针 30 min,每天 1 次,连续治疗 2 周。调神组:参照《实验动物针灸穴位图谱》,

取王顺教授“调神畅志”三六九针法,百会透太阳、中脘、气海、神门、太冲、三阴交。0.25 mm×25 mm 毫针刺,留针 30 min,每天 1 次,连续治疗 2 周。西药组:美多芭(75 mg/kg)及多潘立酮(2 mg/kg)溶于 2 mL 生理盐水灌胃,每天 1 次,连续灌胃 2 周。模型组:正常饲养无治疗。空白组:正常饲养无治疗。假手术组:5 mL 生理盐水灌胃,每天 1 次,连续 2 周。

1.5 指标及检测方法

1.5.1 APO 诱导攀爬实验 实验前将大鼠置于特制攀爬笼^[7],适应 5 min 后皮下注射 APO(0.5 mg/kg,浓度为 0.1 mg/mL),将大鼠放回笼内,2 min 后观察攀爬情况并记录得分,隔 10 min 测 1 次,共测 3 次取平均值。

1.5.2 体重测定 分别在治疗前后,记录各组大鼠的体重变化结果。

1.5.3 粪便含水率 将大鼠置于清洁笼,加入滤网采集 1 h 内新鲜粪便并称重^[8],记为湿重;65℃烘烤 12 h 称重,记为干重。粪便含水率%:(湿重-干重)/湿重×100%。

1.5.4 胃内容物残留率 大鼠禁食不禁水 24 h 后予 2 mL 半固体糊状物灌胃^[9],2 h 后麻醉,结扎贲门及幽门,滤纸吸干胃表面称全重,除去胃内容物并吸干水分称净重,胃内容物残留率%:(胃全重-胃净重)/所灌糊状物量×100%。

1.5.5 小肠推进率 1.5.4 取出胃组织于滤纸剥离小肠^[9],测幽门到回盲肠长度为 A,幽门到糊状物前端长度为 B。小肠推进率%=B/A×100%。

1.5.6 酶联免疫吸附试验检测中脑黑质、胃、结肠组织 GDNF 含量 ELISA 试剂盒测定大鼠中脑黑质、胃、肠 GDNF 含量。将制备好的 GDNF 标准液与样品稀释缓冲液进行稀释。设标准品孔和样本孔,标准品孔加不同浓度标准品 50 μL;样本孔加样本 10 μL,加稀释液 40 μL;将辣根过氧化物酶(HRP)标记的检测抗体 100 μL 加入标准品孔及样本孔,封板膜封好存于恒温箱温育 1 h;甩去液体吸干水分,将加满洗涤液的每孔静置 1 min,甩去洗涤液吸干水分,如此反复 5 次。底物 A、B 各 50 μL 加入每孔,37℃避光孵育后加终止液 50 μL。用 Excel 工作表做标准品线性回归线,根据曲线方程,计算各样品浓度。

1.5.7 免疫组化法检测中脑黑质、胃、结肠组织 GDNF 含量 实验方法严格按照试剂盒说明书进行,将室温放置 20 min 的冰冻切片放入 4℃丙酮固定 10 min 后烘干 20 min,摇床冲洗 5 min,冲 3 次。切片抗原修复,消除内源性过氧化物酶活性。去 PBS 液,将正常山羊血清滴加到每张切片上,滴加相应的二抗工作液 DAB1 滴,在显微镜下观察到红或棕色则为阳性。将玻片放于染色缸流水稀释可终止 DAB 显色,显微镜下观察到无 DAB 颗粒附着表示终止成功。将水分甩净后滴入 2 滴苏木素,用 1%氨水返蓝后流水冲洗。干燥后滴入 1 滴中性树脂并用盖玻片封好放于通风橱 15 min。观察并采集数据,Motic3000 显微镜于 400 倍下摄片,采用 Image-pro plus 6.0 软件分析镜下各组

织形态结构并获取数据及图像。

1.6 统计学方法

采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)形式,SPSS22.0 软件,单因素方差分析比较,方差齐用 One-Way ANOVA,方差不齐用 Brown-Forsythe and Welch ANOVA tests。正态分布用 t 检验,非正态分布采用秩和检验; $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 APO 诱导攀爬实验结果

假手术组和空白组大鼠没有发生行为学方面的特殊表现,然而造模组大鼠行为异常,活动行为降低,显示造模成功。见表 1。

表 1 APO 诱导攀爬实验结果

Table 1 APO induced climbing experiment results

Groups	Amount (n)	Score
Blank Group	10	1.89 $\pm$ 0.10
Sham-operated Group	10	1.77 $\pm$ 0.17
Molding Group	40	1.12 $\pm$ 0.14**

Note: Compared with blank group and sham group: ** $P<0.01$.

2.2 各组大鼠治疗前后体重变化结果

治疗前相比空白组,造模各组大鼠体重均下降,差异显著($P<0.01$);治疗后西药组及两针刺组大鼠体重上升,差异显著

($P<0.01$);西药组改善优于调神组,有统计学意义($P<0.05$),调神组优于常规组($P<0.05$),见表 2。以上研究,说明针刺能改善大鼠肠胃状态,调神畅志针法与常规针刺相比有一定优势。

表 2 各组大鼠治疗前后体重变化

Table 2 Body weight changes of rats in each group before and after treatment

Groups	Amount(n)	Prior treatment	Post treatment
Blank Group	10	230.29 $\pm$ 2.25	291.23 $\pm$ 2.89
Sham-operated Group	10	231.04 $\pm$ 2.16	292.66 $\pm$ 2.98
Model group Group	10	198.48 $\pm$ 2.98	222.83 $\pm$ 2.93 $\Delta\Delta$
Western medicine Group	10	199.99 $\pm$ 3.05	261.28 $\pm$ 2.98 $\Delta\Delta\Delta\Delta$
Tiaoshen Changzhi Group	10	198.92 $\pm$ 2.98	256.78 $\pm$ 2.33 $\Delta\Delta\Delta\Delta\#$
Ordinary acupuncture Group	10	198.92 $\pm$ 2.93	253.04 $\pm$ 3.37 $\Delta\Delta\Delta\Delta\#$

Note: Compared with blank group: $\Delta\Delta P<0.01$; Compared with model group: $\Delta\Delta\Delta P<0.01$; Compared with western medicine group: $\#P<0.05$; Compared with the group of Tiaoshen Changzhi: $\Delta P<0.05$.

2.3 粪便含水率结果

治疗后,模型组与空白组相比降低,差异显著($P<0.01$);西药组及两针刺组与模型组相比均升高,差异显著($P<0.01$);

西药组优于调神组,有统计学意义($P<0.05$);常规组与调神组相比有显著差异($P<0.01$),见表 3。

表 3 干预治疗后各组大鼠粪便含水率(%)

Table 3 Moisture content of feces of rats in each group after intervention treatment (%)

Groups	Amount (n)	Prior treatment	Post treatment
Blank Group	10	55.32 $\pm$ 1.99	54.67 $\pm$ 2.01
Sham-operated Group	10	54.34 $\pm$ 2.33	55.18 $\pm$ 1.83
Model group Group	10	33.02 $\pm$ 1.45	31.83 $\pm$ 1.66**
Western medicine Group	10	32.23 $\pm$ 1.23	49.93 $\pm$ 1.02 $\Delta\Delta\Delta\Delta$
Tiaoshen Changzhi Group	10	32.43 $\pm$ 1.20	47.03 $\pm$ 1.44 $\Delta\Delta\Delta\Delta\#$
Ordinary acupuncture Group	10	32.91 $\pm$ 1.18	45.03 $\pm$ 1.01 $\Delta\Delta\Delta\Delta\#$

Note: Compared with blank group: $\Delta\Delta P<0.01$; Compared with model group: $\Delta\Delta\Delta P<0.01$; Compared with western medicine group: $\#P<0.05$; Compared with the group of Tiaoshen Changzhi: $\Delta P<0.01$.

2.4 胃内容物残留率结果

西药组及两针刺组胃内容物残留率与模型组相比降低,差异显著($P<0.01$);西药组与两针刺组相比均降低,差异显著

($P<0.01$);调神组较普通组改善明显,差异显著($P<0.01$),见表 4。

表 4 各组大鼠治疗后胃内容物残留率(%)

Table 4 Residual rate of gastric contents in each group after treatment (%)

Groups	Amount(n)	Post treatment
Blank Group	10	18.25±1.06
Sham-operated Group	10	18.78±0.88
Model group Group	10	66.01±1.73**
Western medicine Group	10	31.73±0.98**▲▲
Tiaoshen Changzhi Group	10	33.98±0.73**▲▲ [#]
Ordinary acupuncture Group	10	37.67±1.10**▲▲ [#]

Note: Compared with blank group: ** $P < 0.01$; Compared with model group: ▲▲ $P < 0.01$; Compared with western medicine group: [#] $P < 0.01$; Compared with the group of Tiaoshen Changzhi: [#] $P < 0.01$.

2.5 小肠推进率结果

西药组及两针刺组与模型组比较明显升高 ($P < 0.01$); 西 ($P < 0.05$), 见表 5。

药组较调神组改善明显 ($P < 0.05$), 调神组较常规组改善明显

表 5 干预后各组大鼠小肠推进率结果(%)

Table 5 Results of small intestinal propulsion rate of rats in each group after intervention treatment (%)

Groups	Amount(n)	Post treatment
Blank Group	10	86.68±4.56
Sham-operated Group	10	86.56±4.62
Model Group	10	37.67±1.64**
Western medicine Group	10	66.02±1.15**▲▲
Tiaoshen Changzhi Group	10	64.36±1.02**▲▲ [#]
Ordinary acupuncture Group	10	63.84±0.63**▲▲ [#]

Note: Compared with blank group: ** $P < 0.01$; Compared with model group: ▲▲ $P < 0.01$; Compared with western medicine group: [#] $P < 0.05$; Compared with the group of Tiaoshen Changzhi: [#] $P < 0.05$.

2.6 酶联免疫吸附试验检测中脑黑质、胃、结肠组织 GDNF 含量

中脑黑质 GDNF: 空白组及假手术组含量高于模型组 ($P < 0.01$); 西药组及两针刺组较模型组比, 含量升高 ($P < 0.01$), 西药组优于调神组 ($P < 0.05$), 调神组优于常规组 ($P < 0.05$)。胃、结肠组织 GDNF: 空白组及假手术组含量高于模型组 ($P < 0.01$); 西药组及两针刺组较模型组比, 含量升高 ($P < 0.01$), 西药组优于调神组 ($P < 0.05$), 调神组优于常规组 ($P < 0.05$), 见图 1、2、3。

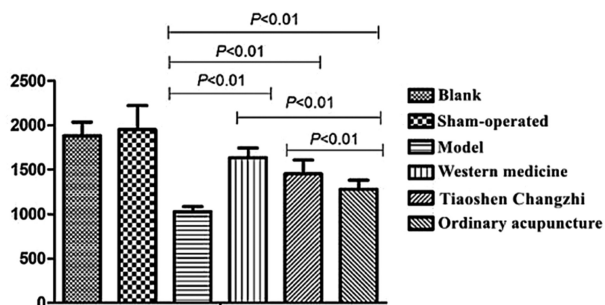


图 1 各组大鼠中脑黑质 GDNF 含量

Fig. 1 GDNF content in substantia nigra

2.7 免疫组化法检测中脑黑质、胃、结肠组织 GDNF 含量

中脑黑质 GDNF: 空白组及假手术组含量高于模型组 ($P < 0.01$); 西药组及两针刺组较模型组比, 含量升高 ($P < 0.01$), 西

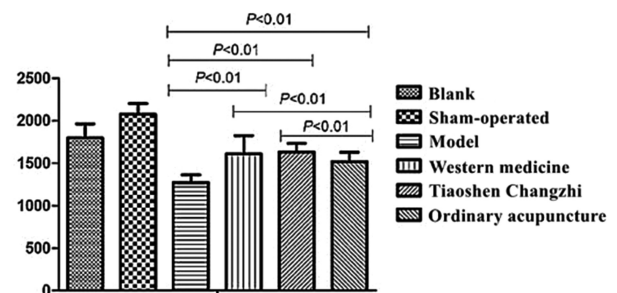


图 2 各组大鼠胃中 GDNF 含量

Fig. 2 GDNF content in stomach

药组优于调神组 ($P < 0.05$), 调神组优于常规组 ($P < 0.05$)。胃、结肠组织 GDNF: 空白组及假手术组含量高于模型组 ($P < 0.01$); 西药组及两针刺组较模型组比, 含量升高 ($P < 0.01$), 西药组优于调神组 ($P < 0.05$), 调神组优于常规组 ($P < 0.05$), 见图 4、5、6。

3 讨论

PD 为多巴胺能神经元发生退行性病变产生的神经退化或者坏死^[9]。除运动障碍外, 8%以上患者会有非运动障碍。其中, 胃肠功能障碍的发生率可高达 80%^[10]。多与咀嚼肌和食管肌肉张力降低有关, 也与胃肠道神经元变性有关, 导致胃肠动力不

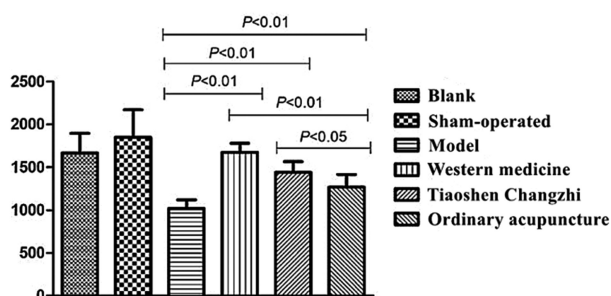


图3 各组大鼠结肠中 GDNF 含量

Fig. 3 GDNF content in colon

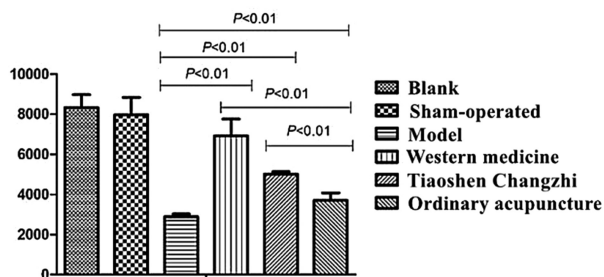


图5 各组大鼠胃中 GDNF 含量

Fig. 5 GDNF content in stomach

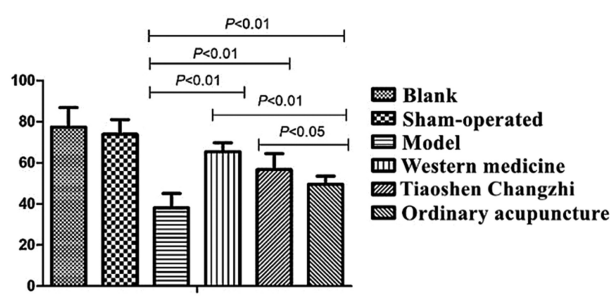


图4 各组大鼠中脑黑质 GDNF 含量

Fig. 4 GDNF content in substantia nigra

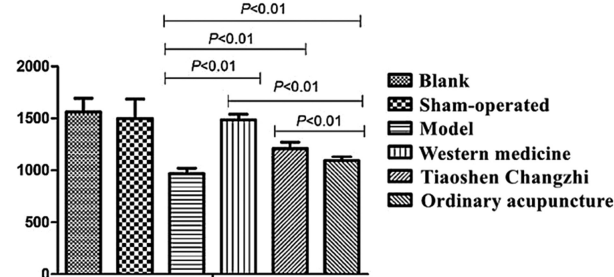


图6 各组大鼠结肠中 GDNF 含量

Fig. 6 GDNF content in colon

足,出现胃排空情况^[11]。药物的频繁使用会继续加重胃肠负担^[12]。临床中对于 PD 伴胃肠功能障碍治疗需求较高^[13],但西药对此病改善情况往往不尽人意。中医认为脾胃亏虚是 PD 发病的开始,也是其病情演化的基础。脾主四肢,且是吸收并输布精微的主要脏器,心主血脉,能够推动和调节血脉运行,若气血不足,经脉失养;髓海失充,神机失用则致颤振。《医宗已任篇》云:"大抵气血俱虚不能养筋骨,故为之振摇,而不能主持"也诠释了这一说法。中医学根据 PD 患者出现的吞咽困难、便秘等胃肠障碍情况,属"痞满"、"便秘"等范畴,认为 PD 胃肠功能障碍为"颤证"与"便秘"等的结合^[14]。

GDNF 作为一种神经营养因子具有高效性^[15],不但促进黑质纹状体多巴胺再生^[16],还能促进神经元细胞存活及繁殖,是目前活性最强的神经元保护因子^[17]。在相当一部分动物实验中都能证明其对运动神经元、交感神经元等多种神经元表达上调^[18]。研究还发现,GDNF 能保护胃肠道神经元,抗肠上皮细胞凋亡,保护肠黏膜促进其再生并维持细胞完整性^[19],并参与内脏调节^[20]。研究已得出肠神经递质改变,PD 胃肠症状也会改变,不过黑质纹状体多巴胺能神经缺失是通过何种机制引起胃窦、结肠 GDNF 能神经元的减少还需要探讨^[21]。研究 PD 肠神经递质变化、探讨胃肠功能障碍的发生机制,可以尽早实行有效治疗,在提高疗效的基础上,增加患者日常生活幸福指数。

鱼藤酮诱导的 PD 模型在其行为学改变及病理学变化方面能很好被模拟,因此被广泛使用。鱼藤酮有超强亲脂性且易通过血脑屏障,破坏多巴胺能通路^[22-25]。Robert 等^[26]建立的 PD 模型,采用鱼藤酮,在出现 PD 行为学改变的同时,还有胃肠功能方面的问题,与临床当中很多帕金森胃肠障碍的患者情况类似,能够很好的被效仿,所以采用鱼藤酮制备所需模型。

调神畅志针法由王顺教授依据脑肠轴理论提出的临床具体应用:选用头部百会、太阳,腹部中脘、气海,三经的神门、太冲、三阴交。"头九针"有疏通调理精神,强大脑髓益智的神奇

功效^[27]。"腹六针"可以改善"第二大脑",疏通并调理胃肠功能,使肠胃气通^[28]。"三经畅情"为调节心神、肝志、后天之本以通全身脏腑,脑肠同治^[29]。为证实 PD 伴胃肠功能障碍模型成功,本文采用行为学表现、APO 诱导攀爬实验及粪便含水率进行评判。行为学表现:模型大鼠出现毛色发黄、行动迟缓,体态呈弓背状,不能直线行走等;粪便含水率提示出现胃肠功能障碍;APO 诱导攀爬实验得分情况均提示造模成功。

本文从体重检测,小肠推进率,粪便含水率,胃内残留率反应出:针刺对于胃肠功能的改善比较明显,而且调神针刺要比常规针刺效果明显。从免疫组织化学法和 ELISA 法分别检测中脑黑质、胃和结肠 GDNF 含量结果可见,西药组及两针刺组与模型组比较中脑黑质、胃和结肠中 GDNF 含量明显升高,且西药组优于调神组,调神组优于普通组。

综上所述,针刺治疗可以提高 PD 胃肠功能障碍大鼠黑质、胃、结肠中 GDNF 含量,西药组优于调神组,调神组优于常规组。调神畅志针法干预帕金森伴胃肠功能障碍作用机制之一可能是通过提高脑、胃、结肠中 GDNF 表达来实现。

参考文献(References)

- [1] Manfredsson F P, Polinski N K, Subramanian T, et al. The Future of GDNF in Parkinson's Disease [J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2020, 7(12): 593572
- [2] 彭小倩,王云甫.帕金森非运动症状研究进展[J].湖北医药学院学报, 2019, 38(2): 186-191
- [3] 尹静,甘华田.胶质细胞源性神经营养因子在炎症性肠病中的作用[J].华西医学, 2008, 23(3): 650-651
- [4] 余锋,贾芳芳,张宪亮.神经营养因子在运动调控帕金森病理机制中的作用研究进展[J].体育科学, 2020, 40(3): 75-89
- [5] 丁瑞丛,胡华,袁雅洁,等.周德生教授治疗帕金森病开关现象的临床经验总结[J].环球中医药, 2013, 6(S1): 152-153
- [6] 韦一佛.滋肾益髓方对帕金森病模型小鼠脑、胃、肠 α -synuclein 的影响[D].北京中医药大学, 2015

- [7] 张俊凯."调神畅情"针法对PD胃肠功能障碍模型大鼠不同部位ICC及SP含量影响的研究[D].黑龙江省中医药科学院, 2020
- [8] 陈联卫."调神畅情"针法对PD胃肠功能障碍模型大鼠不同部位TLR4及CXCR4表达的影响[D].黑龙江省中医药科学院, 2020
- [9] Behl T, Kaur I, Kumar A, et al. Gene Therapy in the Management of Parkinson's Disease: Potential of GDNF as a Promising Therapeutic Strategy[J]. *Current Gene Therapy*, 2020, 20(3): 207-222
- [10] 马成猛,王训,杨任氏.帕金森病患者胃肠功能障碍研究进展[J].中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(8): 122-125
- [11] Skjærbæk C, Knudsen K, Horsager J, et al. Gastrointestinal Dysfunction in Parkinson's Disease [J]. *Journal of Clinical Medicine* 2021, 10(3): 493-493
- [12] Zhang Z, Chen S D, Colosimo C. Autonomic Dysfunctions in Parkinson's Disease: Prevalence, Clinical Characteristics, Potential Diagnostic Markers, and Treatment[J]. *Parkinson's Disease*, 2020, 24 (2020): 8740732
- [13] 程云帆,余晓岚,蒋小玲,等.健脾益气补血法对帕金森病胃肠功能障碍患者生活质量的影响[J].中国医药科学, 2017, 7(7): 16-18+26
- [14] 韦波."调神畅情"针法对PD胃肠功能障碍模型大鼠不同部位 α -syn含量影响的研究[D].黑龙江省中医药科学院, 2020
- [15] Gash D M, Gerhardt G A, Bradley L H, et al. GDNF clinical trials for Parkinson's disease: a critical human dimension [J]. *Cell and Tissue Research*, 2020, 382(1): 65-70
- [16] 吴少璞,祁亚伟,李学,等.GDNF基因治疗对帕金森病小鼠TH阳性神经元损害及胃肠功能障碍的影响 [J]. 重庆医学, 2018, 47(24): 3129-3133
- [17] 王思,刘菲,李秀华.胶质细胞源性神经营养因子治疗帕金森病研究进展[J].国际神经病学神经外科学杂志, 2015, 42(1): 89-92
- [18] 孙雪,梁建庆,何建成,等.神经营养因子与帕金森病DA能神经元再生[J].中国老年学杂志, 2020, 40(13): 2904-2908
- [19] 沈玉先,杨琳,邵伟,等.中脑星形胶质细胞源性神经营养因子在治疗溃疡性结肠炎中的应用[P].安徽省:CN112587654A, 2021-04-02
- [20] Chu Y P, Kordower J H. GDNF signaling in subjects with minimal motor deficits and Parkinson's disease [J]. *Neurobiology of Disease*, 2021, 6(153): 105298
- [21] 钟花,王埏.脑源性神经营养因子在帕金森病治疗中的研究进展[J].海南医学, 2018, 29(19): 2781-2784
- [22] 洪梅,黄梦阳,江红,等. α -突触核蛋白寡聚体经氧化应激途径致帕金森病小鼠模型多巴胺能神经元损伤 [J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(2): 61-64
- [23] Xin Y C, Shanti D, Ruslan V P, et al. Investigation of nerve pathways mediating colorectal dysfunction in Parkinson's disease model produced by lesion of nigrostriatal dopaminergic neurons [J]. *Neurogastroenterology*, 2020, 32(9): e13893
- [24] 万金城,张玉平,龙汉春,等.鱼藤酮对慢性帕金森病小鼠中脑黑质致密部 α -突触核蛋白表达的影响 [J]. 解放军医学杂志, 2010, 35 (6): 667-670
- [25] 胡琦,黄梦阳,江红,等.鱼藤酮灌胃制备帕金森病小鼠模型的评价及机制[J].卒中与神经疾病, 2014, 21(3): 157-161
- [26] 董珺,崔花顺.秦氏"头八针"为主针刺治疗帕金森病[J].中国针灸, 2014, 34(5): 491-494
- [27] 高松妍."调神畅情"针法对PD胃肠功能障碍模型大鼠不同部位自噬相关因子LC3、BEC1蛋白表达的干预[D].黑龙江省中医药科学院, 2020
- [28] 陈小华,刘智斌.帕金森胃肠功能障碍应用足三里理论探讨[J].中医学报, 2020, 35(9): 1849-1852
- [29] 王顺,付艺,刘佳惠,等.调神畅情针法对帕金森病便秘型大鼠肠道菌群AWCD值、Shannon指数的影响[J].中国中医药科技, 2020, 27(4): 568-571