

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.02.046

帕金森病氧化应激机制及抗氧化药物治疗进展

孟凛冽 李 峰[△] 伞勇智 马翊竑

(哈尔滨医科大学附属第二医院神经内科 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:帕金森病(PD)是一种仅次于阿尔兹海默病的第二大神经系统变性疾病,随着社会人口老龄化,PD 发病率逐年增高,在 65 岁以上的老年人,患病率高达 1%。PD 主要临床表现为静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势步态异常。目前病因仍未明确,疾病发生与很多因素相关,其主要病理特征为黑质多巴胺能神经元变性缺失。研究发现线粒体功能障碍、钙超载、铁离子的堆积、免疫炎症等均与氧化应激有关,能造成氧化性损伤,促进多巴胺能神经元凋亡,氧化应激在促进 PD 疾病发展中起到重要作用,因而越来越备受关注,抗氧化治疗在某种程度上为 PD 的治疗指出新的方向。本文就氧化应激引起 DA 神经元变性缺失的机制及抗氧化药物的治疗进展进行综述。

关键词:帕金森病;氧化应激;神经保护;治疗

中图分类号:R742.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)02-380-04

The Mechanism Oxidative Stress and the Advanced Therapy of Antioxidant Agents in Parkinson's Disease

MENG Lin-lie, LI Feng[△], SAN Yong-zhi, MA Yi-hong

(Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150081, China)

ABSTRACT: Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease, the incidence of the disease has been increasing year by year, accompanied by aging in the society, it affects one in every 100 persons above the age of 65 years. The clinical manifestations include static tremor, myotonia, bradykinesia, abnormal gait and posture. The causes of disease have not been found, it is connected with many factors, but its main pathological feature is degeneration and absence of dopaminergic neurons in substantia nigra. Studies have found that dysfunction of mitochondria, calcium overload, ferrous iron accumulation, immunization inflammation all have connection with oxidative stress, which can lead to oxidative damage and promote dopaminergic neuron to apoptosis. oxidative stress plays an important role in the progress of PD, so under much attention, anti-oxidant therapy can provide a new approach for PD. This review pays attention to the mechanism of degeneration and absence of dopaminergic neurons that be caused by oxidative stress and advanced therapy of Antioxidant agents.

Key words: Parkinson's disease; Oxidative stress; Neuroprotection; Therapy

Chinese Library Classification(CLC): R742.5 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2015)02-380-04

前言

帕金森病是一种年龄相关的神经系统变性疾病,好发于中老年人。临床主要以静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势步态异常为特征。主要病理特征为黑质多巴胺能神经元变性缺失及路易小体形成。临床治疗主要以多巴胺代替疗法为主,左旋多巴虽然是治疗帕金森病有效的金标准,但是由于长时间应用会出现严重的运动并发症,因而在治疗上受到限制。氧化应激、线粒体功能障碍、铁离子的堆积、免疫炎症等能造成氧化性损伤,参与 PD 的发生、发展,最终导致多巴胺神经元的变性、死亡。

1 PD 与氧化应激

作者简介:孟凛冽(1985-),女,硕士研究生,主要研究方向为帕金森病的氧化应激机制及抗氧化药物的治疗,

E-mail:linliemeng@163.com

[△]通讯作者:李峰,男,主任医师,研究方向:脑缺血再灌注损伤及内质网应激,E-mail:harbinlifeng@163.com

(收稿日期:2014-05-09 接受日期:2014-05-30)

氧化应激在 PD DA 能神经元变性中起重要作用,正常情况下,体内抗氧化系统与氧化系统存在平衡,体内自由基能及时清除。体内自由基主要指的是活性氧(ROS),是分子氧经过线粒体代谢的副产物。ROS 包括超氧阴离子、羟自由基、过氧化氢,三者能促发氧化应激。体内自由基还包括活性氮(RNS),即一氧化氮(NO)及其代谢产物过氧亚硝酸盐(PN)。NO 能抑制线粒体复合体 I、IV 及顺乌头酸酶,促进氧化应激^[1];通过与蛋白反应生成 S-亚硝基硫醇,造成脂质过氧化;还能与超氧阴离子作用产生具有氧化活性的分子 PN,PN 也是强有效的氧化剂能够导致 DNA 碎裂及脂质过氧化。ROS 及 RNS 与 PD DA 能神经元变性死亡密切相关。PD 患者体内抗氧化系统减弱,存在氧化性损伤,4-羟基-2,3-丙烯醛(HNE),脂质过氧化产生的乙醛,以及核苷氧化产生的 8-羟基鸟苷均在 PD 黑质中发现。同时在 PD 黑质中出现了凋亡的特征,包括增加的 3'-末端聚体染色的 DNA,染色质凝聚,不规则的细胞核形态,以及凋亡小体^[2]。

1.1 多巴胺代谢参与氧化应激

DA 是脑内重要神经递质,PD 患者 DA 能神经元变性丢失导致纹状体内 DA 含量减少,促进疾病的发生。DA 在单胺氧化酶(MAO)作用下生成半醌,伴随着 ROS 的产生。研究发现 DA 代谢过程中谷胱甘肽(GSH)及其氧化产物谷胱甘肽二硫化物水平明显增高,这些改变说明 DA 代谢过程中氧化应激增加。

1.2 线粒体功能障碍参与氧化应激

线粒体呼吸链在生物氧化中扮演重要角色,当线粒体呼吸链的结构受损,体内产生的自由基增多,抑制线粒体的复合体 I,会增加 ROS,尤其是过氧化氢的产生。PD 黑质中发现复合体 I 活性下降。与衰老相关的 *DJ-1*, *PINK1*, *parkin* 基因与线粒体功能障碍有关^[3]。其中 DJ-1 是线粒体浓缩氧化还原敏感性蛋白,能激发氧化信号,与线粒体抗氧化机制有协同作用。同时研究发现去除 *parkin* 基因的果蝇出现线粒体嵴的碎片及线粒体的凋亡^[4],去除 PINK1 基因的果蝇亦能出现去除 *parkin* 基因的果蝇相似的表现。 α -突触核蛋白的聚集能导致 DA 能神经元凋亡与氧化应激有关。 α -突触核蛋白是 Lewy 小体的主要构成成分,能增加 DA 神经元内 ROS 水平,铁催化的氧化反应能使此蛋白的 α 螺旋结构转变为 β 折叠,从而使其易于聚集。 α -突触核蛋白的突变能促使神经原纤维的产生,神经原纤维具有细胞毒性,加剧 DA 能神经元的聚集、死亡,与 DA 结合的 α -突触核蛋白更能阻止原纤维转化为纤维,加剧此情况的发生^[5]。而表达于 α -突触核蛋白的 *α -synuclein* 基因亦能参与氧化应激,促使 DA 能神经元死亡。

1.3 钙超载与氧化应激

PD 中,线粒体氧化应激在很大程度上直接与 L-型电压敏感钙通道(L-VSCC)有关。与其他神经元不同,DA 神经元具有自律性,在缺乏突触信号传入时,依赖于 L-VSCC,产生 2-4Hz 的动作电位,L-VSCC 的自主活动调节能够提高 DA 能神经元对线粒体毒性的敏感性。其中由 *Cacna1d* 编码的 Cav1.3 成型孔亚单位钙通道,能长时间开放,致使钙离子流入细胞质,导致细胞内钙离子集聚,同时刺激黑质致密部(SNc)DA 神经元内 DA 代谢,伴随左旋多巴(L-DOPA)负载,产生毒性反应,引起线粒体功能障碍及神经元变性^[6]。此外,钙离子进入神经元需要 ATP 的存储,这进一步增加 ATP-泵的负担,消耗大量 ATP,加重线粒体氧化磷酸化,增加超氧化物的产生。

1.4 铁离子参与氧化应激

铁的堆积能激发氧化应激反应,当非结合铁增多时,通过氧化应激产生大量的自由基。 Fe^{3+} 可与黑色素结合,处于稳定状态,当被还原为 Fe^{2+} 时,参与自由基的产生。此外,从 Fe^{2+} 转为 Fe^{3+} 的 Fenton 反应中,能产生过氧化氢,或分子氧;过氧化氢在 Fe^{2+} 存在的条件下又通过哈伯·韦斯反应产生具有巨大毒性的羟自由基。PD 患者黑质中存在铁的堆积,对 DA 能神经元及神经胶质细胞具有毒害作用。Gulizar Madenci 等在研究铁代谢与 PD 关系中发现,在黑质中铁蛋白和转铁蛋白下降,铁和乳铁蛋白增加,PD 症状与血清铁和铁蛋白呈负相关;当帕金森病进展,血清铁和铁蛋白下降^[6]。

1.5 免疫炎症参与氧化应激

神经炎症及小胶质细胞的激活对黑质 DA 神经元具有严重危害。PD 黑质 DA 能神经元存在炎症反应,花生四烯酸在脂

质氧化酶的作用下可生成 ROS,导致氧化损害。小胶质细胞对 DA 能神经元的毒性作用与氧化应激有关,其被激活后能产生大量自由基,如,ROS、RNS 以及前炎症因子及前列腺素类前体。环氧酶(COX)及炎症介质 NO 在 PD 中含量增加。研究发现,在 PD 患者 SNc 或周围存在 T-细胞渗入,并伴随激活的小神经胶质细胞和星形细胞聚集物^[7]。

1.6 抗氧化系统功能减弱

抗氧化剂对维持机体对抗氧化性损伤具有重要意义。酶类抗氧化剂主要包括:超氧化物歧化酶(SOD),过氧化氢酶,谷胱甘肽过氧化物酶(GPH-Px),谷胱甘肽还原酶(GPH-R);非酶类抗氧化剂主要包括:GSH,维生素 B,维生素 D 等。GSH 水平的下降选择性抑制线粒体复合体 I 进而影响线粒体功能,通过激发 ROS 促发的级联反应影响 DA 能神经元的存活,且此过程与炎症反应有关,GSH 耗竭的早期事件是依赖磷脂酶-A2 的花生四烯酸的释放,花生四烯酸通过脂氧合酶作用下的自身代谢,同时产生的超氧化物自由基。PD 患者体内抗氧化系统减弱,研究发现,黑质比纹状体更易受到氧化应激损伤及线粒体功能障碍,发生选择性神经变性。Venkateshappa C 等通过对黑质及尾状核的氧化状态评估及抗氧化标志物 GSH 代谢酶、神经胶质纤维酸性蛋白表达及线粒体复合体 I 活性的测定,发现随着衰老的发生,相比于尾状核,黑质中存在明显的氧化性蛋白含量增加线粒体复合体 I 活性下降。表现为,随着年龄的增加,SOD、GPH-Px、GPH-R、过氧化氢酶及 GSH 总体水平的下降^[8]。

2 PD 与抗氧化药物治疗

2.1 单胺氧化酶抑制剂

MAO 是一种线粒体膜复合酶,分为 MAO-A、MAO-B 型。人脑中将近 70% 的多巴胺被 MAO-B 分解,MAO-B 抑制剂能抑制 MAO-B 对多巴胺的降解作用,抑制该过程中自由基的产生,增加脑内 DA 含量,保护 DA 能神经元。司来吉兰和雷沙吉兰均是不可逆的 MAO-B 抑制剂,应用于 PD,不仅能抑制 MAO-B 对 DA 的降解,抑制该过程中自由基的产生,同时二者还能提高纹状体内 SOD 和过氧化氢酶,增强抗氧化的能力。在 MPTP-动物模型中,司来吉兰和雷沙吉兰通过抗氧化作用阻止 MPTP 转化为 1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP⁺),保护 DA 能神经元,阻止或减弱帕金森症状的发生。司来吉兰还能延缓左旋多巴的应用及减慢 PD 的症状体征的进展。在一项司来吉兰单一应用及与左旋多巴合用于 PD 早期的长期疗效观察中,在单一疗法中,证实司来吉兰较安慰剂对照组能显著推迟左旋多巴的应用时间;在接受司来吉兰联合左旋多巴应用方案中揭示,发现司来吉兰能减慢 PD 的症状体征的进展^[9],这进一步肯定了司来吉兰在 PD 治疗中的积极作用。

2.2 多巴胺(DA)受体激动剂

DA 受体激动剂分两类,麦角类和非麦角类。与 L-DOPA 不同,DA 受体激动剂直接作用于纹状体的 DA 受体,不需要经过氧化代谢,不产生自由基。其能通对抗氧化性损伤发挥神经保护作用。DA 受体激动剂能通过激活突触前自身受体,能抑制 DA 的合成及释放,延迟 L-DOPA 的应用时间、减少左旋多巴应用剂量,因此能减少 L-DOPA 及 DA 分解代谢过程中自由基的产生。此外,多巴胺 D2、D3 受体,还具有铁整合的能力;许多

DA 受体激动剂还具有羟基化物苯基环结构,能直接清除自由基。溴隐亭与培高利特同是麦角类多巴胺受体激动剂,能够中和氧及氮的自由基,抑制脂质过氧化。溴隐亭通过干扰四氢生物蝶呤(BH₄)保护多巴胺能神经元。而关于培高利特的一项临床试验发现,培高利特 25 μg,一天两次,并与左旋多巴联合应用于 PD,并没有证实培高利特的神经保护作用,仅仅证实了其能改善 PD 的临床症状^[10]。普拉克索是新一代多巴胺受体激动剂,能够激活 D₂,D₃,D₄ 受体,具有抗氧化作用,能保护黑质内 DA 能神经元。在体外小鼠实验研究发现,普拉克索能够减少继发于醌类氧化形成的自由基^[11]。

2.3 辅酶 Q

辅酶 Q(Coenzyme Q, CoQ)又称泛醌,是线粒体复合体 I 和 II 的电子接受体,参与呼吸链中电子传递,提供电子给超氧阴离子,使其还原为氧原子,维持氧化磷酸化功能。人的 CoQ 为辅酶 Q₁₀。解偶联蛋白可以减少自由基的产生,辅酶 Q₁₀ 因其是解偶联蛋白的辅因子,能减少自由基诱发的氧化应激。Shults CW 等研究发现口服辅酶 Q 1200 mg/d,可以减慢帕金森病的疾病进程,此剂量是安全有效的,与安慰剂组对比帕金森病患者功能减退产生较少,接受高剂量组疗效更为明显,受益更多^[12]。Alexander Storch 等对 PD 患者进行辅酶 Q₁₀ 的症状效果研究,发现辅酶 Q₁₀, 300 mg/d,是安全有效的,血浆药物浓度与 1200 mg 标准成分相似,而在中度 PD 患者中应用辅酶 Q₁₀ 并没有显示症状效应^[13]。

2.4 维生素

部分维生素对维持机体对抗氧化性损伤具有重要意义,研究发现,多种维生素与 PD 密切相关。高饮食摄入维生素 B₆ 能降低 PD 患病风险,这可能与抗氧化作用有关。在鹿特丹研究,对年龄高于 55 岁的 7983 名参与者进行前瞻性人口基数队列研究,L.M.L. de Lau, 等发现,饮食中摄入维生素 B₆ 降低患 PD 风险,且这种作用与同型半胱氨酸代谢无关^[14]。硫辛酸是万能抗氧化剂,是两性小分子量物质,易透过血脑屏障,作为去氢酶类的辅助因子,在线粒体系统中行使抗氧化作用,能清除活性氧,增加其他自然抗氧化剂的水平,如增加谷胱甘肽、维生素 E,及维生素 C^[15]。R- 硫辛酸预处理的 PC-12 细胞能阻止谷胱甘肽水平下降,保护线粒体复合体 I 的活性。维生素 D 摄入不足,将导致 DA 能神经元变性丢失,而血浆中高维生素 D 水平,能够降低患 PD 的风险。Paul Knekt 等,基于 1978 年到 1980 年一项小型芬兰健康观察,对 3173 名,年龄在 50-79 岁的非 PD 者进行随访观察,发现高维生素 D 水平能对抗 PD^[16]。骨化三醇,具有抗氧化作用,不仅能够增加细胞内的谷胱甘肽还能够抑制 NO 合成酶的表达,降低 NO 的产生,对抗 NO 带来的氧化性损伤^[17]。

2.5 GSH

GSH 是由半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酸组成的三肽,是强有力的自由基清除剂,能使过氧化氢转化为水和分子氧,具有神经保护作用。GPX-1 对 DA 能神经元有保护作用,Mossa Gardaneh 等用 pLV-GPX1 转送到人 GPX1 的编码序列的 SK-N-MC 成神经瘤细胞株,研究发现 GPX-1 与星形胶质细胞生长因子能增加 GSH 水平,在抑制自由基的产生,抗氧化保护

DA 能神经元有协同作用^[18]。Noriyuki Yamamoto 等在 PC12 细胞研究发现,蛋白酶抑制剂能够对抗 6-OHDA 和 H₂O₂ 产生的毒性,能够提高 DA 及磷酸化的 p38 细胞分裂素(p38MAPK)的水平,增强细胞抗氧化,发挥神经保护作用^[19]。DA 不能透过血脑屏障,新近研究发现,DA 前体谷氨酰基半胱氨酸乙酯,及谷胱甘肽乙酯均能明显升高细胞内 DA 水平,对抗线粒体功能障碍及氧化应激,这对 PD 的抗氧化治疗指出了新的方向^[20,21]。

2.6 钙通道阻滞剂

钙通道在 PD 氧化应激中扮演重要角色,二氢吡啶类钙通道阻滞剂能通过血脑屏障,能选择性作用于 Cav1.2, Cav1.3 钙通道,在 PD 抗氧化治疗中能充分发挥神经保护作用。伊拉地平较其他钙通道阻滞剂对 Cav1.3 钙通道更有亲和性。钙通道阻滞剂应用于高血压的治疗在临床上收到了很好的疗效,在对高血压病的病例对照研究发现,钙离子拮抗剂能降低 PD 患病风险。Beate Ritz 等对 2001-2006 年 1931 名第一次在丹麦国立医院诊断为 PD 的患者,及 9651 名出生年份及性别匹配的对照者进行分析,发现在预先给予二氢吡啶类钙通道阻滞剂能使 PD 患病率下降^[4]。然而,Kelly Claire Simon 等对应用钙通道阻滞剂与 PD 患病风险关系进行前瞻性队列研究,并不支持钙通道阻滞剂能降低 PD 患病率的这一观点^[22],这需要进行进一步的试验来证实。

2.7 铁螯合剂

铁螯合剂对保持铁离子稳定状态,减少铁在神经细胞内的堆积具有重要作用,在很大程度上能遏制 PD 的进展。铁螯合剂与铁蛋白 H 链结合,能够阻止氧化应激对多巴胺能神经元带来的损害。得斯芬即甲磺酸去铁胺,是一种螯合剂,据报道在培养人神经母细胞瘤细胞(SK-N-SH)中发现,得斯芬具有神经保护作用,能够减弱铁介导的氧化应激,减轻线粒体功能障碍^[23]。阿扑吗啡是多巴胺受体激动剂的同分异构体,不仅能够通过激动多巴胺 D₁、D₂ 受体,降低或中和自由基及其衍生物,减轻氧化应激;还能够与铁螯合,对抗铁离子介导的神经毒性发挥神经保护作用^[7]。

2.8 抗炎药物

非甾体抗炎药(NSAIDs)具有保护 DA 能神经元的作用,不仅能够通过抑制 COX,影响花生四烯酸代谢,抑制炎症介质的释放,还能清除羟自由基和 NO。水杨酸能清除自由基达到神经保护作用,体内实验证实水杨酸能清除自由基,而体外实验未能证实这一理论,这可能与水杨酸的神经保护作用不依赖于前列腺素代谢有关。Sairam 等研究水杨酸钠及双氯芬酸、塞来昔布对 DA 耗竭的 MPP⁺ 大鼠的神经保护作用中发现,双氯芬酸、塞来昔布没有神经保护作用,这一研究也证实了上述观点^[24]。此外,其他 NSAIDs,如布洛芬能抑制 CNS 炎症反应,降低 PD 患病的风险。Honglei Chen 分析发现应用布洛芬比未应用者 PD 患病风险降低,同时并没有发现应用其他 NSAIDs 如阿司匹林或对乙酰氨基酚与 PD 患病风险存在关联^[25]。此外,新近研究发现具有偶联硫化氢(H₂S)的左旋多巴诱导药具有神经保护作用。H₂S 在溶液中是强有力的还原剂,能对抗 LPS-介导的神经炎症反应,具有抗氧化和神经保护作用。Moonhee Lee 等合成四种 H₂S 释放物质,并将其通过酰胺键与甲基 L-DOPA 偶

联,形成四种 L-DOPA 混合物,研究发现其能被小胶质细胞,星形胶质细胞 THP-1, U373 细胞摄取,释放 H₂S。这些化合物能增加细胞内 GSH 含量,抑制 MAO-B 对 DA 的分解,维持细胞内较高 DA 水平,这对抗 PD 的治疗有着积极的作用^[26]。

3 展望

抗氧化治疗在对抗 PD 疾病进展过程中具有重要作用,一些药物已成功应用 PD, 被实验证实存在抗氧化的神经保护作用,能够延缓 PD 的症状体征的进展,但是临床上仍未被证实能有效控制疾病的进程;体外实验虽然研究很成功,但是由于模型很难复制 PD 的发病机制,急性中毒模型与慢性的 PD 疾病自然进程不符,因此缺乏可利用性;且神经保护药物治疗的大规模临床试验还比较匮乏, 因此我们在未来研究中可加强 PD 模型可利用性方面的研究,并积极开展大规模的临床试验,为 PD 抗氧化的神经保护机制的进一步阐明及临床治疗的可行性提供有力的理论依据。

参考文献(References)

- [1] Chinta SJ, Andersen JK. Redox imbalance in Parkinson's disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1780(11): 1362-1367
- [2] Blum D, Torch S, Lambeng N, et al. Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease [J]. *Prog Neurobiol*, 2001, 65 (2): 135-172
- [3] Schapira AH. Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(1): 97-109
- [4] Greene JC, Whitworth AJ, Kuo I, et al. Mitochondrial pathology and apoptotic muscle degeneration in *Drosophila parkin* mutants [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(7): 4078-4083
- [5] Ritz B, Rhodes SL, Qian L, et al. L-Type Calcium Channel Blockers and Parkinson Disease in Denmark[J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(5): 600-606
- [6] Madenci G, Bilen S, Arli B, et al. Serum Iron, Vitamin B12 and Folic Acid Levels in Parkinson's Disease [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(7): 1436-1441
- [7] Phani S, Loike JD, Przedborski S. Neurodegeneration and Inflammation in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18: 207-209
- [8] Venkateshappa C, Harish G, Mythri RB, et al. Increased Oxidative Damage and Decreased Antioxidant Function in Aging Human Substantia Nigra Compared to Striatum: Implications for Parkinson's Disease[J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(2): 358-369
- [9] Pahlagen S, Heinonen E, Hagglund J, et al. Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2006, 66(8): 1200-1206
- [10] Grosset K, Grosset D, Lees A. Trial of Subtherapeutic Pergolide in de novo Parkinson's Disease[J]. *Mov Disord*, 2005, 20(3): 363-366
- [11] Izumi Y, Sawada H, Yamamoto N, et al. Novel neuroprotective mechanisms of pramipexole, an anti-Parkinson drug, against endogenous dopamine-mediated excitotoxicity [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 557(2-3): 132-140
- [12] Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, et al. effect of Coenzyme Q10 in early parkinson disease[J]. *Arch Neurol*, 2002, 59(10): 1541-1550
- [13] Storch A, Jost WH, Vieregge P, et al. Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial on Symptomatic Effects of Coenzyme Q10 in Parkinson Disease[J]. *Arch Neurol*, 2007, 64(7): 938-944
- [14] de Lau LM, Koudstaal PJ, Witteman JC, et al. Dietary folate, vitamin B12, and vitamin B6 and the risk of Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2006, 67(2): 315-318
- [15] De Araujo DP, Lobato Rde F, Cavalcanti JR, et al. The Contributions Of Antioxidant Activity Of Lipoic Acid In Reducing Neurodegenerative Progression Of Parkinson's Disease: A Review [J]. *Int J Neurosci*, 2011, 121(2): 51-57
- [16] Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H, et al. Serum Vitamin D and the Risk of Parkinson Disease[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(7): 808-811
- [17] L Ng K, Nguyen L. Role of vitamin d in Parkinson's disease[J]. *ISRN Neurol*, 2012, 2012: ID 134289
- [18] Gardaneh M, Gholami M, Maghsoudi N, et al. Synergy Between Glutathione Peroxidase-1 and Astrocytic Growth Factors Suppresses Free Radical Generation and Protects Dopaminergic Neurons against 6-Hydroxydopamine[J]. *Rejuvenation Res*, 2011, 14(2): 195-204
- [19] Yamamoto N, Sawada H, Izumi Y, et al. Proteasome Inhibition Induces Glutathione Synthesis and Protects Cells from Oxidative Stress[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (7): 4364-4372
- [20] Chinta SJ, Rajagopalan S, Butterfield DA, et al. In vitro and in vivo neuroprotection by gamma-glutamylcysteine ethyl ester against MPTP: relevance to the role of glutathione in Parkinson's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2006, 402(1-2): 137-141
- [21] Zeevalk GD, Manzino L, Sonsalla PK, et al. Characterization of intracellular elevation of glutathione (GSH) with glutathione- ϵ -monoethyl ester and GSH in brain and neuronal cultures: relevance to Parkinson's disease[J]. *Exp Neurol*, 2007, 203 (2): 512-520
- [22] Simon KC, Gao X, Chen H, et al. Calcium Channel Blocker Use and Risk of Parkinson's Disease[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(12): 1818-1822
- [23] Sangchot P, Sharma S, Chetsawang B, et al. Deferoxamine attenuates iron-induced oxidative stress and prevents mitochondrial aggregation and α -synuclein translocation in SK-N-SH cells in culture [J]. *Dev Neurosci*, 2002, 24(2-3): 143-153
- [24] Singh N, Pillay V, Choonara YE. Advances in the treatment of Parkinson's disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2007, 81(1): 29-44
- [25] Chen H, Jacobs E, Schwarzschild MA, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and the Risk for Parkinson's Disease [J]. *Ann Neurol*, 2005, 58 N(6): 963-967
- [26] Lee M, Tazzari V, Giustarini D, et al. Effects of hydrogen sulfide-releasing L-DOPA derivatives on glial activation: potential for treating Parkinson disease[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(23): 17318-17328