

## 小青龙汤对哮喘小鼠气道变应性炎症作用的研究\*

吴奎<sup>1</sup>, 王彦<sup>2</sup>, 毕玉田<sup>3△</sup>, 肖贞良<sup>1</sup>

(1. 成都军区总医院呼吸内科, 成都 610083; 2. 第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所, 重庆 400038; 3. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所呼吸内科, 重庆 400042)

**摘要:**目的 探讨小青龙汤对卵蛋白致敏/激发小鼠气道变应性炎症的作用。方法 BALB/c 小鼠以 OVA 致敏/激发, 在其每日供水时加入小青龙汤; 在最后一次激发 24 h 后留取标本, 检测肺泡灌洗液(BALF)中细胞计数和分类, 测定支气管 BALF、血清中细胞因子以及外周血和 BALF 中 Foxp3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T 细胞的比例。结果 哮喘组可见明显炎症细胞浸润, 经小青龙汤干预后肺部炎症细胞浸润显著减少; 哮喘组 BALF 中炎症细胞, 特别是嗜酸性粒细胞计数较对照组明显升高( $P < 0.01$ ); 白细胞介素(IL)-4、IL-5 水平较对照组明显升高( $P < 0.01$ ), Foxp3<sup>+</sup> T 细胞比例显著下降( $P < 0.01$ ), Th1 细胞因子干扰素(IFN)- $\gamma$  无显著变化, 治疗组与哮喘组比较, IL-4、IL-5 水平、Foxp3<sup>+</sup> T 细胞比例增加, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); IL-10 水平显著升高。结论 小青龙汤可有效抑制哮喘模型小鼠气道变应性炎症, 其作用途径可能是通过诱导 Foxp3<sup>+</sup> 调节性 T 细胞产生、IL-10 的分泌, 进而抑制了 Th2 型免疫反应。

**关键词:**哮喘; 小青龙汤; 变态反应性炎症

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.17.013

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)17-2145-04

## Effects of Chinese Herbal Medicine Prescription Xiaoqinglongtang on allergic airway inflammations in mice model

Wu Kui<sup>1</sup>, Wang Yan<sup>2</sup>, Bi Yutian<sup>3△</sup>, Xiao Zhengliang<sup>1</sup>

(1. Department of Respiratory Diseases, General Hospital of Chengdu Military Region, Chengdu 610038, China; 2. Institute of Respiratory Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400032, China; 3. Department of Respiratory Diseases, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of Chinese herbal prescription Xiaoqinglongtang (XQLT) on the airway allergic inflammation BALB/c mice model sensitized and challenged with ovalumin (OVA). **Methods** BALB/c mice were sensitized and challenged with OVA. XQLT was added in the daily water supply. After 24 h of last challenge, the sample was taken for detecting the cells count and classification in the bronchoalveolar lavage fluid(BALF), cytokines in BALF and serum and the ratio of Foxp3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T cells in peripheral blood and BALF. **Results** The obvious inflammatory cell infiltration could be seen in the asthma mice. After XQLT intervention, the pulmonary inflammatory cell infiltration was significantly decreased; the inflammatory cells in BALF in the asthma mice, especially eosinophilic granulocytes count was significantly increased compared with the control group( $P < 0.01$ ); the IL-4 and IL-5 levels were significantly elevated compared with the control group( $P < 0.01$ ), the ratio of Foxp3<sup>+</sup> T cells was significantly decreased( $P < 0.01$ ). Th1 cytokine IFN- $\gamma$  had no obvious change. The cell count, IL-4 and IL-5 levels, and the ratio of Foxp3<sup>+</sup> T cells in the XQLT intervention group were significantly increased compared with the asthma group, but which had no statistical differences compared with the control group; the IL-10 level was significantly increased. **Conclusion** XQLT could efficiently inhibit the allergic airway inflammation in the asthma model mice, its role pathway may be inducing the generation of Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells, IL-10 secretion, and then inhibit the Th2 type immune reaction.

**Key words:** asthma; Xiaoqinglongtang; allergic inflammation

支气管哮喘是一种常见的由 Th2 细胞介导的、对变应原免疫耐受缺陷的疾病。哮喘患者在接触变应原时, 调节性 T 细胞对 Th2 反应的调节作用减弱, 使得 CD4<sup>+</sup> T 发生 Th2 偏移, 从而分泌产生大量的白细胞介素(IL)-4、IL-5、IL-9、IL-13 等 Th2 型细胞因子, 诱导产生气道变应性炎症、黏液分泌增加、气道平滑肌痉挛, 长期反复发作, 甚至引起气道重建, 导致气道狭窄, 使患者出现喘息、呼吸困难等症状<sup>[1-2]</sup>。

哮喘的治疗主要是依据世界卫生组织制定的《哮喘全球创

议》与中华医学会呼吸病学分会制定的《支气管哮喘防治指南》进行。这两份指南大同小异, 其治疗的主要药物都是吸入的糖皮质激素与长效  $\beta_2$  肾上腺素受体激素的复方制剂。根据这两份指南进行治疗, 大部分患者可以得到较好的控制, 然而, 临床应用上往往遇到各种问题, 特别是在经济较不发达的地区。由于经济问题, 患者往往难以长期用药; 且患者对吸入激素也存在顾虑, 使得我国的哮喘控制水平极低, 大部分患者未能得到很好的治疗。

中医药是我国的传统医疗方法,很早就已经应用于哮喘的治疗。中医传统理论认为,外寒内饮是哮喘的基本病因,患者外感风寒之邪,内伤生冷,或素体阳虚,寒痰内伏,易引动伏邪壅阻肺气,宣降失职,气道受阻,则咳嗽气喘。小青龙汤出自张仲景《伤寒论》,由麻黄、桂枝、芍药、细辛、干姜、炙甘草、五味子、半夏等 8 味中药组成。《伤寒论》:“伤寒表不解,心下有水气,干呕,发热而咳,或渴,或利,或噎,或小便不利,少腹满,或喘者,小青龙汤主之。……心下有水气,咳而微喘,发热不渴者,小青龙汤主之。……小青龙汤,治咳逆倚息不得卧”。长期以来,小青龙汤已经应用于支气管哮喘的治疗,并取得良好疗效<sup>[3-4]</sup>。然而,小青龙汤对哮喘过程中免疫学功能的影响仍不清楚。本研究观察小青龙汤对哮喘小鼠模型肺部变应性炎症的作用,并检测了此过程中 Th1、Th2 与调节性 T 细胞的变化,旨在初步明确小青龙汤的作用,为深入探讨小青龙汤的作用机制打下基础。

## 1 材料与方

**1.1 实验动物** 6~10 周雌性 BALB/c 小鼠,体重 20.2 g,由四川大学华西医学中心实验动物中心提供。动物分为正常对照组(对照组)、OVA 致敏/激发组(哮喘组)、小青龙汤治疗组(治疗组),各 8 只。

**1.2 仪器与试剂** 纯化尘卵蛋白(OVA, grade V)购自美国 Sigma 公司。IL-4、IL-5、干扰素(IFN)- $\gamma$ 、IL-10 ELISA 检测试剂盒购自美国 BD 公司。荧光标记的 Foxp3、CD4、CD25 抗体及同型对照抗体购自美国 eBioscience 公司。

## 1.3 方法

**1.3.1 致敏及激发步骤** 分别于第 1、15 天腹腔注射含有 80  $\mu$ g 卵蛋白的生理盐水溶液 100  $\mu$ L 与等体积的铝佐剂的混合物,于第 25~27 天每天定时雾化吸入 1% 卵蛋白-生理盐水溶液 30 min,雾化器产雾量为 0.5 mL/min。对照组致敏及激发步骤同哮喘组,每次注射相同体积的生理盐水,雾化吸入生理盐水。在激发期间,治疗组小鼠以小青龙汤煎剂代替每日饮水。

**1.3.2 小青龙汤制备** 参照许济群主编《方剂学》制备:麻黄(去节)9 g,芍药 9 g,细辛 3 g,干姜 3 g,炙甘草 6 g,桂枝(去皮)6 g,半夏 9 g(洗),精确称取传统饮片,加水 200 mL 浸泡 15 min,大火煮沸后小火煎 30 min,趁热过滤,药渣再加 500 mL 水,煎 20 min,趁热过滤,合并两次煎液,浓缩至 500 mL,4  $^{\circ}$ C 保存备用。

**1.3.3 支气管肺泡灌洗和取血** 在第 28 天(最后 1 次雾化吸入激发后 24 h),小鼠以 0.3% 戊巴比妥 0.3 mL 腹腔注射麻醉后,眼眶取血,保存在肝素抗凝管内,常温下 5 000 r/min 离心 5 min,血清移至另一干净 Eppendorf 管,-20  $^{\circ}$ C 保存待测。再切开气管行气管插管,以 0.2 mL PBS 灌洗 2 次,灌洗液回收率大于 80%。

**1.3.4 支气管肺泡灌洗液(BALF)细胞总数和分类计数** 常温下 1 500 r/min 离心 BALF 10 min,收集上清液,用以测定 IL-4、IL-5 和干扰素(IFN)- $\gamma$ 。细胞沉淀用 0.1 mL PBS 重悬,取少许进行细胞计数。其余细胞沉淀再次离心后,弃上清液,用少许 PBS 重悬后涂片,晾干后进行瑞氏染色。光学显微镜下计数 500 个非鳞状上皮细胞,并进行嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞分类计数,计算所占的百分比。

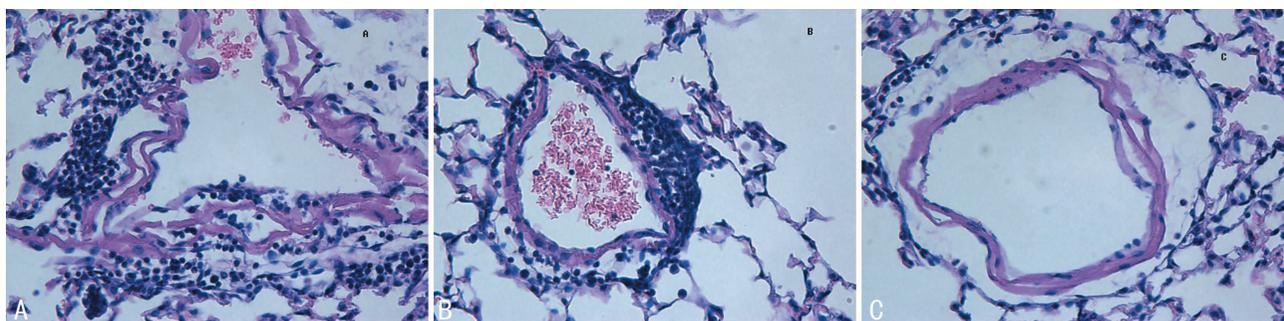
**1.3.5 细胞因子检测** IL-4、IL-5、IL-10 和 IFN- $\gamma$  的检测方法参照 ELISA 试剂盒说明书进行。

**1.3.6 流式细胞学检测** 将前分离所得的外周血沉淀部分以 1.5 mL PBS 重悬,再以等体积 Hanks 液稀释后,轻轻加入淋巴细胞分离液,使之悬于细胞悬液的上层,2 000 r/min 离心 20 min。取出试管,轻轻吸取液相交的细胞,加入 Hanks 液 3 mL,混匀后 1 500 r/min 离心 5 min。去上清液,细胞加入完全培养基,将细胞浓度调整为  $2 \times 10^6$  /mL,根据说明书将细胞以相关抗体标记后,用流式细胞仪检测 Foxp3<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 细胞占 CD4<sup>+</sup> T 细胞的比例。BALF 细胞浓度调整为  $2 \times 10^6$  /mL,根据说明书将细胞以相关抗体标记后,用流式细胞仪检测 Foxp3<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 细胞占 CD4<sup>+</sup> T 细胞的比例。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 13.0 进行统计分析。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,各组间均数比较采用独立样本的 *t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 BALF 细胞学改变** 哮喘组的肺部表现以嗜酸性粒细胞气道炎症为特征,同时有多种炎性细胞的浸润,经小青龙汤治疗后,肺部炎症浸润明显减轻(图 1)。结果表明,哮喘组小鼠 BALF 中嗜酸性粒细胞比例显著增加,同时细胞总数及各类炎性细胞数量也显著增加,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。而治疗组小鼠 BALF 中细胞总数、细胞分类计数均较哮喘组显著下降,与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。



A:哮喘组;B:治疗组;C:对照组。

图 1 3 组小鼠肺部病理切片

表 1 小鼠 BALF 中细胞总数和分类计数的变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	细胞总数 ( $\times 10^5$ /mL)	细胞分类计数(%)		
			中性粒细胞	淋巴细胞	嗜酸性粒细胞
对照组	8	1.98 $\pm$ 0.76	4.49 $\pm$ 1.37	8.65 $\pm$ 2.72	0.29 $\pm$ 0.18
哮喘组	8	9.67 $\pm$ 3.07*	12.48 $\pm$ 3.16*	17.41 $\pm$ 5.23*	30.37 $\pm$ 12.8*
治疗组	8	2.57 $\pm$ 1.11#	5.04 $\pm$ 1.29#	7.98 $\pm$ 3.25#	3.54 $\pm$ 1.42#

\*:  $P < 0.01$ , 与对照组比较; #:  $P < 0.01$ , 与哮喘组比较。

2.3 BALF 和血浆中 IL-4、IL-5、IL-10 和 IFN- $\gamma$  的水平 为判断小青龙汤对 Th2 型偏移的作用,本研究检测了 BALF 和血浆中 IL-4、IL-5、IFN- $\gamma$  和 IL-10 的水平。结果表明:哮喘组

小鼠外周血血浆中 IL-4、IL-5 水平显著高于对照组 ( $P < 0.01$ ),IFN- $\gamma$  的水平与对照组比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),而 IL-10 水平显著低于对照组 ( $P < 0.01$ ),经小青龙汤治疗后,IL-4、IL-5、IL-10 水平显著升高,与对照组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );各组 IFN- $\gamma$  水平差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。BALF 中各细胞因子出现类似表现(表 2、3)。

2.4 BALF 中 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚型的变化 流式细胞仪检测结果表明,哮喘组小鼠外周血中 Foxp3<sup>+</sup> T 细胞占 CD4<sup>+</sup> T 细胞比例显著低于对照组,治疗组 Foxp3<sup>+</sup> T 细胞比例与对照组水平无显著差异;在 BALF 中,哮喘组 Foxp3<sup>+</sup> T 细胞比例低于对照组,而治疗组 BALF 中的 Foxp3<sup>+</sup> T 细胞的比例显著高于哮喘组,甚至高于对照组(表 4)。

表 2 小鼠外周血的 IL-4、IL-5、IL-10 和 IFN- $\gamma$  水平( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	n	IL-4	IL-5	IFN- $\gamma$	IL-10
对照组	8	89.65 $\pm$ 36.48	81.36 $\pm$ 29.86	213.58 $\pm$ 50.71	344.67 $\pm$ 64.28
哮喘组	8	326.04 $\pm$ 64.52*	297.62 $\pm$ 51.33*	259.33 $\pm$ 60.87	101.95 $\pm$ 30.55*
治疗组	8	95.56 $\pm$ 32.15#	90.46 $\pm$ 28.73#	237.84 $\pm$ 45.53	368.15 $\pm$ 67.49#

\*:  $P < 0.01$ , 与对照组比较; #:  $P < 0.01$ , 与哮喘组比较。

表 3 小鼠 BALF 中 IL-4、IL-5、IL-10 和 IFN- $\gamma$  水平( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	n	IL-4	IL-5	IFN- $\gamma$	IL-10
对照组	8	226.75 $\pm$ 34.58	137.79 $\pm$ 54.67	355.41 $\pm$ 42.09	377.54 $\pm$ 67.15
哮喘组	8	694.23 $\pm$ 88.65*	635.84 $\pm$ 123.95*	361.08 $\pm$ 54.28*	125.24 $\pm$ 31.64*
治疗组	8	297.52 $\pm$ 57.15#	149.83 $\pm$ 61.37#	400.99 $\pm$ 59.68#	438.73 $\pm$ 67.45#

\*:  $P < 0.01$ , 与对照组比较; #:  $P < 0.01$ , 与哮喘组比较。

表 4 小鼠外周血与 BALF 中 CD4<sup>+</sup> T 细胞中 Foxp3<sup>+</sup> T 细胞比例的变化( $\bar{x} \pm s$ , %)

组别	n	外周血	肺泡灌洗液
对照组	8	10.54 $\pm$ 3.37	7.42 $\pm$ 2.97
哮喘组	8	3.57 $\pm$ 2.12*	5.34 $\pm$ 2.45*
治疗组	8	11.93 $\pm$ 4.35#	15.54 $\pm$ 5.41*#

\*:  $P < 0.01$ , 与对照组比较; #:  $P < 0.01$ , 与哮喘组比较。

### 3 讨论

在本研究中,作者发现小青龙汤可以有效抑制卵蛋白诱导的肺部变应性炎症,减少炎症细胞在肺部的募集,降低肺泡灌洗中 Th2 型细胞因子水平,升高调节性细胞因子 IL-10 的水平,并且诱导 Foxp3<sup>+</sup> 调节性 T 细胞产生。

调节性 T 细胞可以分为天然调节性 T 细胞(nature occurring regulatory T cells, nTregs)和诱导性调节性 T 细胞(inducible regulatory T cells, iTregs),而 IL-10 是这两种细胞发挥作用的重要介质。调节性 T 细胞数量减少及功能低下时对 Th2 偏移的调控减弱,是哮喘发生、发展的重要机制<sup>[5-7]</sup>;而哮喘的自然缓解也依赖于调节性 T 细胞的产生及 IL-10 的分泌<sup>[8]</sup>。作为治疗哮喘的经典抗炎药物,吸入性糖皮质激素也是通过诱导调节性 T 细胞的增加而发挥作用<sup>[9]</sup>。过敏原特异性免疫治疗(脱敏疗法)作为惟一有可能改变哮喘患者免疫反应并根治

哮喘的方法,诱导调节性 T 细胞的产生及功能恢复,也是其作用机制之一<sup>[10]</sup>。而 Mays 等<sup>[11]</sup>的研究表明,在肺部通过外源性的方法使 Foxp3 表达增强,可以抑制变应原诱导的 Th2 型免疫反应。

小青龙汤已经应用于支气管哮喘的治疗,主要用于表寒里饮,寒象较重者。日本学者对本方在治疗哮喘方面的作用非常重视,对其作用机制的研究极为深入。体外研究表明,小青龙汤能抑制组胺释放和肥大细胞脱颗粒、Eos 增殖、嗜碱性粒细胞的生长和分化、外周血单个核细胞中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的合成,以及支气管平滑肌收缩。动物模型表明,小青龙汤可以降低气道高反应性<sup>[12]</sup>。进一步研究表明,小青龙汤降低了 Th2 细胞相关的细胞因子 IL-4 和 IL-5 的产生<sup>[13]</sup>;在 OVA 诱发的哮喘模型中,小青龙汤还使得 OVA 特异性 IgE 抗体水平下降<sup>[14]</sup>。

本研究发现,小青龙汤可以有效地抑制哮喘小鼠肺部变应性炎症,降低 Th2 型细胞因子的分泌,还可以诱导调节性细胞因子 IL-10 的分泌增加,升高 Foxp3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T 细胞的比例,这与调节性 T 细胞及 IL-10 在哮喘发病机制中的重要作用相符。因此,作者推测,小青龙汤可能是通过诱导 IL-10 和 Foxp3 的表达,进而诱导分泌 IL-10 的 Th1 和表达 Foxp3 的 Treg 细胞产生,进而抑制变应原诱导的 Th2 型免疫反应。

## 参考文献:

- [1] Siegle JS, Hansbro N, Dong C, et al. Blocking induction of T helper type 2 responses prevents development of disease in a model of childhood asthma[J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 165(1):19-28.
- [2] Yamamoto Y, Negoro T, Hoshi A, et al. Impaired  $Ca^{2+}$  regulation of  $CD4^{+}CD25^{+}$  regulatory T cells from pediatric asthma[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2011, 156(2):148-158.
- [3] 许艺芝. 小青龙汤治疗支气管哮喘急性发作的临床研究[J]. *中医临床研究*, 2011, 3(15):22-23.
- [4] 陈家卫. 小青龙汤改善哮喘患者生存质量的疗效观察[J]. *福建中医药*, 2011, 42(2):13-14.
- [5] Kinoshita T, Baatjes A, Smith SG, et al. Natural regulatory T cells in isolated early responders compared with dual responders with allergic asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(3):696-703.
- [6] Josefowicz SZ, Niec RE, Kim HY, et al. Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal TH2 inflammation[J]. *Nature*, 2012, 482(7385):395-399.
- [7] Stelmazczyk-Emmel A, Zawadzka-Krajewska A, Szypowska A, et al. Frequency and activation of  $CD4^{+}CD25^{+}Foxp3^{+}$  regulatory T cells in peripheral blood from children with atopic allergy[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013, 162(1):16-24.
- [8] Leech MD, Benson RA, De Vries A, et al. Resolution of Der p1-induced allergic airway inflammation is dependent on  $CD4^{+}CD25^{+}Foxp3^{+}$  regulatory cells[J]. *J Immunol*, 2007, 179(10):7050-7058.
- [9] Singh AM, Dahlberg P, Burmeister K, et al. Inhaled corticosteroid use is associated with increased circulating T regulatory cells in children with asthma[J]. *Clin Mol Allergy*, 2013, 11(1):1.
- [10] Qu, SY, Ou-Yang HF, He YL, et al. Der p 2 recombinant bacille Calmette-Guerin targets dendritic cells to inhibit allergic airway inflammation in a mouse model of asthma[J]. *Respiration*, 2013, 85(1):49-58.
- [11] Mays LE, Ammon-Treiber S, Mothes B, et al. Modified Foxp3 mRNA protects against asthma through an IL-10 dependent mechanism[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3):1216-1228.
- [12] Shimada T, Kondoh M, Motonaga C, et al. Enhancement of anti-allergic effects mediated by the Kampo medicine Shoseiryuto (Xiao-Qing-Long-Tang in Chinese) with lysed *Enterococcus faecalis* FK-23 in mice[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2010, 28(1):59-66.
- [13] 罗文坤, 黄肖玲, 胡柱佳. 小青龙汤治疗支气管哮喘急性发作期临床研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2011, 18(3):16-18.
- [14] 罗丹冬, 丘振文. 小青龙汤对小鼠支气管哮喘模型气道炎症及细胞因子的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2010, 10(4):655-657.
- (收稿日期:2013-10-21 修回日期:2014-02-24)
- (上接第 2144 页)
- 患者的注意功能缺陷[J]. *重庆医学*, 2012, 41(16):1649-1652.
- [5] 中华医学会神经病学分会神经心理学与行为神经病学组, 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 帕金森病抑郁、焦虑及精神病性障碍的诊断标准及治疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(1):56-60.
- [6] 严金柱, 季晓林. 帕金森病的睡眠障碍及其评估工具[J]. *临床神经电生理学杂志*, 2009, 18(2):107-112.
- [7] Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, et al. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(8):996-1001.
- [8] Fénelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 289(1):12-17.
- [9] Goetz CG, Ouyang B, Negron A, et al. Hallucinations and sleep disorders in PD ten-year prospective longitudinal study[J]. *Neurology*, 2010, 75(20):1773-1779.
- [10] Svetel M, Smiljkovic T, Pekmezovic T, et al. Hallucinations in Parkinson's disease: cross-sectional study[J]. *Acta Neurol Belg*, 2012, 112(1):33-37.
- [11] Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(6):1022-1031.
- [12] Friedman JH. Parkinson's disease psychosis 2010: a review article[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010, 16(9):553-560.
- [13] Goetz CG, Ouyang B, Negron A, et al. Hallucinations and sleep disorders in PD Ten-year prospective longitudinal study[J]. *Neurology*, 2010, 75(20):1773-1779.
- [14] 刘琦, 苏闻, 陈海波. 已治疗帕金森病患者的精神病性障碍特点及相关因素分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2013, 32(3):282-285.
- (收稿日期:2013-09-25 修回日期:2014-01-28)