文章编号:1000-5404(2008)23-2219-04

论著

抗氧化剂防治抗癫痫药所致周围神经损伤的实验性研究

钟 敏,蔡方成,张晓萍,宋 艳 (重庆医科大学附属儿童医院神经内科,重庆 400014)

摘 要:目的 探讨抗氧化剂维生素 E 和银杏叶提取物(Ginkgo biloba extract, GBE)对抗癫痫药物致周围神经损伤的防治功效。**方法** 不同年龄大鼠(7 d 和 2 个月)随机分组后分别灌喂抗癫痫药物及抗氧化剂,并取坐骨神经用于组织病理观察,同时检测坐骨神经组织匀浆和大鼠血清抗氧化指标。**结果** 补充抗氧化剂后,两年龄组原纤维病变率均显著下降($P<0.01$),血清和周围神经组织抗氧化能力显著改善($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** GBE 和维生素 E 通过改善体内超氧化-抗氧化平衡,可有效防治抗癫痫药物导致的周围神经损伤。

关键词: 抗癫痫药;周围神经;抗氧化剂;氧化应激
中图法分类号: R363.13; R745.01; R914.4 **文献标识码:** A

Antioxidants protects against peripheral nerve damages induced by antiepileptic drugs in rats

ZHONG Min, CAI Fang-cheng, ZHANG Xiao-ping, SONG Yan (Department of Neurology, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To explore the protective efficacy of antioxidants (vitamin E and Ginkgo biloba extract) on the peripheral nerve damages induced by antiepileptic drugs (AEDs). **Methods** Adult (2-month old) and infant SD rats (7-day old) were respectively treated with AEDs (phenytoin, or phenobarbital, or clonazepam) alone, or simultaneously with vitamin E or Ginkgo biloba extract for 4 weeks. All the rats were sacrificed, sciatic nerves and serum were collected. The sciatic nerves were analyzed by histologically for their pathological changes, and serum and homogenate of sciatic nerves were investigated for their total antioxidative capacity and antioxidant enzyme activity. **Results** Incidence of pathological abnormalities of teased fibers significantly reduced in all rats treated with AEDs and antioxidants ($P<0.01$), and antioxidant capacity in serum and homogenate of sciatic nerves was significantly improved in the rats treated with vitamin E or GBE ($P<0.05$, $P<0.01$). **Conclusion** Both GBE and vitamin E can prevent AEDs-induced peripheral nerve damages partly through improving antioxidant enzyme activities.

Key words: antiepileptic drugs; peripheral nerves; antioxidants; oxidative stress

自 Toman[1] 首次报道中毒剂量苯妥英钠(phenytoin,PHT)导致患者周围神经损伤以来,陆续有长期服用临床剂量 PHT 或其他抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)引起周围神经损伤的临床与实验研究报道,由于研究方法及判断标准差异,人们对其损伤严重程度尚有不同意见[2]。我们前期研究证实,PHT、苯巴比妥(phenobarbital, PB)、氯硝西泮(clonazepam, CZP)和卡马西平、丙戊酸和奥卡西平 6 种 AEDs 均引起大鼠坐骨神经不同程度(7.2% ~20.2%)的脱髓鞘性损伤,且 AEDs 导致的体内抗氧化系统功能失衡是引起周围神经损伤的主要机制。本研究进一步选用致神经损伤最明显的 PHT、PB 和 CZP 3 种 AEDs,探索抗氧化剂维生素 E 和银杏叶提取物(Ginkgo biloba extract, GBE)对此种损伤的防治作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物

清洁级健康 SD(Sprague Dawley)大鼠由重庆医科大学实验动物中心提供,包括 7 d 龄婴幼鼠组与 2 月龄成年鼠(雌雄各半)各 80 只,各自分为 10 个组,每组 8 只,包括 PHT、PHT + 维生素 E、PHT + GBE、PB、PB + 维生素 E、PB + GBE、CZP、CZP + 维生素 E、CZP + GBE 和对照组(CG 组)。所有动物每 3 天测 1 次体质量,根据体质量调整 AEDs 剂量。AEDs 剂量按照人与

作者简介:钟 敏,男,重庆市人,博士,医师,主要从事小儿神经疾病方面的研究。电话:(023)63631820,E-mail: cy_zm11@126.com
通信作者:蔡方成,E-mail: caifangc@126.com
收稿日期:2007-12-29;修回日期:2008-03-03

大鼠用药剂量换算公式[3]［鼠用剂量(mg/kg) = 人用剂量(mg/kg) × 6.25］计算，即 PHT 62.5 mg·kg^{-1}·d^{-1}，PB 30.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}，CZP 1.25 mg·kg^{-1}·d^{-1}。维生素 E(以食用菜油稀释)和 GBE(购自北京绿色金可生物有限公司)剂量均为 100 mg·kg^{-1}·d^{-1}[4,5]。

连续用药 4 周麻醉后断颈处死动物，轻柔剪取双侧坐骨神经 3 段，每段长约 0.5 cm。中间段 10% 甲醛固定用于原纤维分离。近端和远端段则以 2.5% 戊二醛固定，各自用于半薄切片与电镜观察。余下双侧坐骨神经和部分胫神经电子天平称量后冻存于 -70 ℃保存备用。

1.2 主要试剂

总抗氧化能力(T-AOC)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧物酶(GSH-PX)检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

1.3 坐骨神经组织病理学观察

参考本实验室的方法[6]作坐骨神经原纤维分离、半薄切片和电镜观察。

1.4 血清和坐骨神经 T-AOC 与抗氧化酶活性检测

按试剂盒说明检测血清和坐骨神经匀浆中 T-AOC、SOD 和 GSH-PX 活性。

1.5 统计学分析

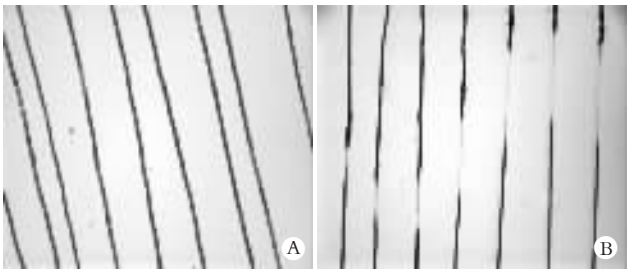
采用 SPSS 13.0 统计软件，各组原纤维病变率进行 χ^2 检验；T-AOC、SOD 和 GSH-PX 活性以 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组间比较采用方差分析，两组间比较用 t 检验。

2 结果

2.1 坐骨神经病理学观察

如图 1 和表 1 所示，单用 AEDs 4 周后，两年龄组大鼠坐骨神经均有显著增高的病变原纤维发生率，几乎一致性表现为髓鞘脱失，与同龄对照比较差异显著($P<0.05$)。其中，婴幼和成年鼠 PHT 组分别为 19.7% 和 20.2%，PB 组分别为 11.9% 和 17.8%，CZP 组 13.1% 和 10.0%，各个 AEDs 中两年龄组间无显著性差异($P>0.05$)，表明对 AEDs 的周围神经损伤，婴幼鼠与成年鼠有相同敏感性。

然而，无论成年或婴幼大鼠，并用维生素 E 或 GBE 的 AEDs 用药组中，坐骨神经原纤维病变率均显著低于单一 AEDs 组($P<0.01$)。表明两种抗氧化药物都能明显有效地防治 AEDs 所引起的周围神经损伤。



A：对照组坐骨神经原纤维形态正常；B：AEDs 用药组可见节段性脱髓鞘

图 1 大鼠坐骨神经原纤维光镜观察 (锇酸染色 ×100)

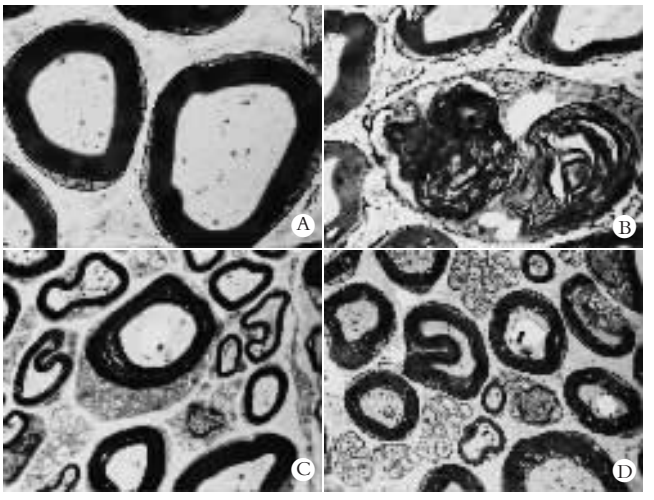
表 1 不同用药组大鼠坐骨神经病变原纤维发生率的变化

组别	成年鼠原纤维		婴幼鼠原纤维病变	
	病变数	病变率(%)	病变数	病变率(%)
PHT	645	20.2^{b}	630	19.7^{b}
PHT + 维生素 E	391	12.2^{bc}	220	6.9^{bc}
PHT + GBE	60	1.9^{ac}	80	2.5^{bc}
PB	568	17.8^{b}	380	11.9^{b}
PB + 维生素 E	240	7.5^{bc}	120	3.8^{bc}
PB + GBE	76	2.4^{bc}	55	1.7^{bc}
CZP	320	10.0^{b}	420	13.1^{b}
CZP + 维生素 E	195	6.1^{bc}	170	5.3^{bc}
CZP + GBE	75	2.3^{bc}	60	1.9^{bc}
CG	40	1.3	50	1.6

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与 CG 组比较；c：$P<0.01$，与单用相应 AEDs 比较

在 3 种 AEDs 中，同一 AED 并用 GBE 或并用维生素 E 间比较，无论成年或婴幼组，GBE 的防治效果均明显优于维生素 E，两者间存在非常显著性差异($P<0.01$)。婴幼鼠中 PB + GBE 和 CZP + GBE 组的病变原纤维发生率更是降低到与 CG 对照无明显差异($P>0.05$)，充分显示 GBE 防治 AEDs 周围神经损伤的实验有效性。

坐骨神经半薄切片光镜及超薄切片电镜观察(图 2)都支持原纤维分离结果，补充维生素 E 或 GBE 后各 AEDs 用药组的髓鞘分层、肿胀以及轴索病变明显少于单用 AEDs 组。



A：正常对照组 (×4 200)；B：PB 组 (×4 200)；C：PB + 维生素 E 组 (×2 900)；D：PB + GBE 组 (×2 900)

图 2 大鼠坐骨神经电镜观察

2.2 血清与坐骨神经的 T-AOC 和抗氧化酶活性检测

如表 2 所示，3 种 AEDs 在两年龄的单一用药组，血清及坐骨神经 T-AOC 活性与 CG 组比较皆呈显著性降低($P<0.05$，$P<0.01$)。然而，并用抗氧化剂维生素 E 和 GBE 后，各组 T-AOC 活性显著增高，使其与 CG 组不再显示明显差异($P>0.05$)，且与未并用抗氧化剂的单一 AEDs 组相比，差异显著($P<0.05$，$P<0.01$)，表明并用抗氧化剂后可有效地纠正 AEDs 对体内(血清和周围神经)T-AOC 活性的抑制。

表 3 显示 3 种 AEDs 在两年龄组单一药用药后，血清及坐骨神经中 SOD 活性与 CG 组相比皆有显著降低($P<0.05$，$P<$

0.01)。并用维生素 E 和 GBE 后,各组 SOD 活性均有显著增高,与 CG 对照已不再显示明显差异($P>0.05$),而与未并用抗氧化剂的 AEDs 单药组差异显著 ($P<0.05$, $P<0.01$),同样显示并用抗氧化剂后能有效地纠正 AEDs 对血清及周围神经内 SOD 活性的抑制。

与 AEDs 对 SOD 的影响规律相似,两年龄组在分别单用这 3 种 AEDs 情况下(表 4),血清及坐骨神经中 GSH-PX 活性与 CG 组相比均有显著或非常显著性降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。并用维生素 E 或 GBE 后均使下降的 GSH-PX 活性明显回升,除婴幼鼠中 PHT + GBE 的血清和 PB + GBE 坐骨神经 GSH-PX 活性的回升未能达统计学差异外,其余各组均与 PHT、PB 和 CZP 单一用药组的 GSH-PX 低活性存在显著差异($P<0.05$, $P<0.01$),再次显示这两种抗氧化药物确有增强血清和周围神经抗氧化酶活力的功能。

表 2　各用药组大鼠血清和坐骨神经 T-AOC 活性的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	血清(U/ml)		坐骨神经(U/mg)	
	成年组	婴幼组	成年组	婴幼组
PHT	6.16 ± 1.03^{a}	7.23 ± 1.08^{a}	0.37 ± 0.14^{a}	0.69 ± 0.12^{b}
PHT + 维生素 E	9.34 ± 0.79^{d}	9.57 ± 1.88^{c}	0.64 ± 0.23^{c}	1.01 ± 0.32^{c}
PHT + GBE	8.27 ± 1.56^{c}	9.10 ± 1.42^{c}	0.61 ± 0.13^{d}	0.93 ± 0.27^{c}
PB	7.38 ± 1.45	8.10 ± 1.45	0.43 ± 0.19	0.74 ± 0.21^{a}
PB + 维生素 E	9.43 ± 2.60	10.28 ± 1.66^{c}	0.66 ± 0.22^{c}	1.32 ± 0.38^{b}
PB + GBE	8.92 ± 2.80	9.11 ± 1.75	0.58 ± 0.12	$0.97\pm.16^{c}$
CZP	6.89 ± 1.06	7.17 ± 1.07^{a}	0.41 ± 0.11^{a}	0.75 ± 0.13^{b}
CZP + 维生素 E	9.00 ± 1.87^{c}	10.92 ± 2.80^{c}	0.65 ± 0.14^{d}	1.24 ± 0.61^{c}
CZP + GBE	8.76 ± 2.36	9.27 ± 2.17	0.60 ± 0.12^{c}	1.05 ± 0.33^{c}
CG	8.11 ± 1.47	9.48 ± 0.78	0.59 ± 0.17	0.97 ± 0.12

a:$P<0.05$, b:$P<0.01$,与 CG 组比较;c:$P<0.05$,d:$P<0.01$,与单用相应 AEDs 比较

表 3　各用药组大鼠血清和坐骨神经 SOD 活性的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	血清(U/ml)		坐骨神经(U/mg)	
	成年组	婴幼组	成年组	婴幼组
PHT	168.85 ± 17.67^{a}	186.56 ± 12.45^{a}	32.66 ± 9.50^{b}	54.24 ± 10.67^{b}
PHT + 维生素 E	215.67 ± 15.46^{d}	230.17 ± 17.43^{d}	61.44 ± 10.15^{d}	74.82 ± 13.49^{d}
PHT + GBE	196.82 ± 17.62^{c}	209.39 ± 12.57^{c}	53.73 ± 13.77^{d}	71.39 ± 7.18^{d}
PB	170.06 ± 14.25^{a}	184.43 ± 12.42^{b}	43.59 ± 3.04^{b}	51.12 ± 11.32^{b}
PB + 维生素 E	206.33 ± 19.46^{d}	233.21 ± 20.82^{d}	63.20 ± 23.73^{c}	80.99 ± 15.21^{d}
PB + GBE	192.13 ± 13.89^{c}	210.50 ± 21.66^{c}	55.99 ± 8.28^{d}	65.93 ± 12.68^{c}
CZP	170.02 ± 15.69^{b}	184.09 ± 16.47^{b}	39.91 ± 8.56^{b}	49.39 ± 14.80^{b}
CZP + 维生素 E	210.34 ± 24.64^{d}	226.28 ± 20.66^{d}	60.26 ± 9.39^{d}	81.23 ± 9.46^{d}
CZP + GBE	195.25 ± 16.20^{d}	206.92 ± 13.86^{d}	53.72 ± 12.33^{d}	76.21 ± 15.98^{d}
CG	197.87 ± 17.7	213.04 ± 11.31	63.63 ± 9.76	79.09 ± 9.04

a:$P<0.05$, b:$P<0.01$,与 CG 组比较; c:$P<0.05$, d:$P<0.01$,与单用相应 AEDs 比较

表 4　各用药组大鼠血清和坐骨神经 GSH-PX 活性的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	血清		坐骨神经	
	成年组	婴幼组	成年组	婴幼组
PHT	428.43 ± 18.64^{b}	454.10 ± 39.22^{a}	3.56 ± 0.60^{b}	4.11 ± 0.67^{b}
PHT + 维生素 E	468.70 ± 31.76^{d}	528.80 ± 49.78^{c}	4.73 ± 0.82^{d}	6.30 ± 0.81^{d}
PHT + GBE	456.58 ± 24.25^{c}	519.02 ± 21.82	4.36 ± 0.61^{d}	5.74 ± 0.78^{d}
PB	387.67 ± 36.60^{b}	449.79 ± 33.70^{b}	3.71 ± 0.33^{b}	5.17 ± 0.85^{a}
PB + 维生素 E	446.71 ± 38.97^{d}	543.60 ± 59.27^{d}	4.94 ± 0.30^{d}	6.36 ± 0.55^{d}
PB + GBE	435.51 ± 28.68^{c}	531.27 ± 16.02^{d}	4.66 ± 0.41^{d}	5.86 ± 0.54^{d}
CZP	401.23 ± 50.15^{b}	444.55 ± 49.53^{b}	4.08 ± 0.82^{a}	5.07 ± 0.93^{b}
CZP + 维生素 E	490.58 ± 30.20^{d}	553.67 ± 25.39^{d}	5.03 ± 0.18^{d}	6.17 ± 0.59^{c}
CZP + GBE	487.29 ± 14.73^{d}	547.19 ± 32.28^{d}	4.79 ± 0.36^{c}	5.91 ± 0.45^{c}
CG	496.23 ± 23.71	574.11 ± 14.15	4.84 ± 0.29	6.21 ± 0.58

a:$P<0.05$, b: $P<0.01$,与 CG 组比较;c:$P<0.05$, d:$P<0.01$,与单用相应 AEDs 比较

3　讨论

在探索 GBE 与维生素 E 等抗氧化剂对 AEDs 损伤周围神经的防治功效之前,我们已通过在健康成年及婴幼大鼠,进行连续 4 周给予 PHT、PB、CZP 和卡马西平、丙戊酸、托吡酯和奥卡西平 7 种 AEDs 后对周围神经损伤的对照性研究,发现除托吡酯外,余 6 种 AEDs 均导致大鼠坐骨神经脱髓鞘为主的明显损伤,婴幼大鼠与成年鼠有相同易感性。实验组的原纤维病变发生率均未超过 20%,与 AEDs 周围神经病患者症状大多轻微的临床所见一致[2]。同时还发现,AEDs 抑制包括神经组织在内的体内抗氧化系统功能,是导致其周围神经损伤的重要原因。基于对其致病机制的此种新发现,特选择对照研究中对大鼠坐骨神经损伤最突出的 PHT、PB 和 CZP 3 种 AEDs,进一步探索抗氧化治疗的可能功效,不仅为临床寻找防治 AEDs 周围神经病的有效措施,全面提高癫痫患者生活质量开拓思路,同时也能反证氧化应激在此种损伤发病机制中的确切地位。

面对氧化应激状态的发生,机体将积极动员内源性抗氧化系统活力以维持其内环境平衡。体内最主要的抗氧化系统是多种抗氧化酶,包括 SOD 和 GSH-PX,后者增加组织内 GSH 合成与 SOD 等共同分解清除过剩氧自由基,以抗衡氧化应激状态。此外,维生素 E 和 C 也具有一定的抗氧化功能,前者更优于后者[7]。有关维生素 E 的抗氧化功效和周围神经保护作用,已在糖尿病并发周围神经病以及抗肿瘤等药物性周围神经病的临床及实验研究中较多报道[8,9]。尽管少数报道其抗氧化作用并不十分理想,需要与其他抗氧化剂联用,但实验显示它有改善体内脂质代谢,降低组织中氧自由基和增进抗氧化酶活性等作用。20 世纪 60 年代,德国学者首先发现银杏叶中的类黄酮物质对动物的循环系统及脑功能有改善作用,并逐渐在欧美被作为植物性保健品被用于记忆力下降、痴呆和心脑血管疾病的防治中[10]。多年来该药也在国内被广泛应用。新近国内外若干实验研究均证实,银杏叶提取物有减轻药物性或实验性周围神经损伤,促进神经再生的功效[4]。它的主要有效成分为黄酮类和萜内酯类,其中银杏黄酮具有扩张血管、抑制血小板活化因子、抗氧化和调降血脂等作用。研究[10, 11]表明,银杏叶的抗氧化功能主要表现在:① 清除自由基与活性氧,阻止脂质过氧化;② 螯合 Cu^{2+} 等金属离子,催化脂质氢过氧化物的分解和自由基快速减少;③ 还原恢复体内抗

氧化剂如 SOD、维生素 E 等活性;④ 提高细胞色素 P-450 酶系统活力,减少氧自由基的形成。当前,国内外均少见有关维生素 E 或银杏叶防治 AEDs 周围神经病的临床或实验研究报道,考虑到它们在其他疾病的抗氧化治疗有肯定功效,同时,维生素 E 又常被视为营养素,银杏叶已被欧美国家批准上市的食源性保健品[10],两者都较易被患者与家长接受,我们特选定它们来观测其抗氧化功能在防治 AEDs 周围神经病中的实际价值。

对比研究显示 2 种抗氧化剂在防治 AEDs 周围神经病方面疗效确切,主要表现在:① 两者都明显降低该 3 种 AEDs 导致的病变原纤维发生率,GBE 较维生素 E 有更明显功效,前者使所有实验组的原纤维病变率降至正常范围,后者也使所有用药组原纤维病变率下降 50% 以上。② 两者均明显增高由这 3 种 AEDs 导致的血清和坐骨神经组织 T-AOC 的降低,使各实验组的 T-AOC 恢复至正常范围。维生素 E 的这种增强作用普遍稍高于 GBE,但相互间差异无统计学意义。由于 T-AOC 代表组织内总抗氧化能力,因而,研究结果充分显示维生素 E 和 GBE 能有效协助周围神经抗衡 AEDs 引起的氧化应激状态,恢复超氧化-抗氧化内环境的平衡。③ 两者皆明显增强被 AEDs 强烈抑制的血清与坐骨神经组织中 SOD 和 GSH-PX 活性,从而帮助恢复体内抗氧化系统活性的复原。④ 2 种抗氧化剂在对 AEDs 周围神经病的防治功效上无明显年龄间的差异。⑤ 虽然所观察的 3 种 AEDs 中,仅有 PB 引起大鼠血清或坐骨神经中 NOS 及 NO 含量的显著增高,2 种抗氧化剂均显示清除过氧化物质 NO 的明显功效,GBE 较维生素 E 有更强作用。本研究中,尽管 GBE 和维生素 E 均显示出明确的抗氧化效力,但两者的具体作用仍存在某些差别。维生素 E 和 GBE 虽皆能明显提高体内 T-AOC,增强 SOD 和 GSH-PX 等抗氧化酶活力,但在减少 AEDs 病变纤维发生率实际功效上,GBE 却明显优于维生素 E。造成这种差异的具体原因尚不完全清楚,推测与 GBE 的多项作用机制相关。除抗氧化机制外,GBE 尚具有扩张微循环,增加组织血流量和抑制局部血小板活化因子等作用,均使该药特别具有保护受损神经和促进其再生的特别功效[10-12]。

本研究在添加抗氧化剂 GBE 和维生素 E 后,使 PHT、PB 和 CZP 3 种 AEDs 引起的大鼠坐骨神经病变率非常显著地降低,同时伴有血清与坐骨神经中被 AEDs 抑制的总抗氧化力及抗氧化酶系统活性显著回升,强烈支持 AEDs 导致的组织氧化应激状态是其周围神经损伤的重要致病因素,进一步证实我们对 AEDs 周围神经病主要涉及体内超氧化-抗氧化功能失衡的新认识。

GBE 和维生素 E 皆是当前临床常用的植物性神经保护与保健品,本研究揭示它们对防治 AEDs 周围神经病显著功效的实验结果,将有利于癫痫临床治疗中最大程度减少 AEDs 不良反应和最大程度提高癫痫患者生活质量。

参考文献:

[1] Toman J E. The neuropharmacology of antiepileptics [J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1949, 1(1): 33-44.

[2] Bono A, Beghi E, Bogliun G, *et al*. Antiepileptic drugs and peripheral nerve function: a multicenter screening investigation of 141 patients with chronic treatment. Collaborative Group for the Study of Epilepsy [J]. Epilepsia, 1993, 34(2): 323-331.

[3] Wang Y, Zhou D, Wang B, *et al*. A kindling model of pharmacoresistant temporal lobe epilepsy in Sprague-Dawley rats induced by Coriaria lactone and its possible mechanism [J]. Epilepsia, 2003, 44(4): 475-488.

[4] 林浩东,王 欢,陈德松, 等. 银杏酮酯促进大鼠坐骨神经再生的实验研究[J]. 复旦学报:医学版, 2006, 33(4): 467-469, 486.

[5] Ao Q, Sun X H, Wang A J, *et al*. Protective effects of extract of Ginkgo biloba (EGb 761) on nerve cells after spinal cord injury in rats [J]. Spinal Cord, 2006, 44(11): 662-667.

[6] Xiang S L, Zhong M, Cai F C, *et al*. The sialic acid residue is a crucial component of C. jejuni lipooligosaccharide ganglioside mimicry in the induction Guillain-Barre syndrome[J]. J Neuroimmunol, 2006, 174(1-2): 126-132.

[7] Vincent A M, Russell J W, Low P, *et al*. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy[J]. Endocr Rev, 2004, 25(4): 612-628.

[8] Argyriou A A, Chroni E, Koutras A, *et al*. Preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase Ⅱ trial of vitamin E supplementation [J]. J Pain Symptom Manage, 2006, 32(3): 237-244.

[9] Argyriou A A, Chroni E, Koutras A, *et al*. Vitamin E for prophylaxis against chemotherapy-induced neuropathy: a randomized controlled trial [J]. Neurology, 2005, 64(1): 26-31.

[10] 刘宗敏,张 慧,戴梓茹, 等. 银杏黄酮的生理作用研究现状及发展前景[J]. 湖南林业科技, 2006, 33(6): 75-77.

[11] Wang G X, Cao F L, Chen J. Progress in researches on the pharmaceutical mechanism and clinical application of Ginkgo Biloba extract on various kinds of diseases [J]. Chin J Integr Med, 2006, 12(3): 234-239.

[12] 张宝岑,时俊业,时志松,等. 医源性周围神经损伤 23 例临床分析[J]. 郑州大学学报:医学版, 2006, 41(5): 1003-1004.

(编辑 王小寒)