[7] 朱淑玲, 杨清绪. 免疫组化染色结果分析[J]. 中国现代医生, 2007, 45(16): 120-121.
[8] 马玉霞,王琳,孔燕,等. 巴马香猪腹腔皮下种植子宫内膜建立子宫内膜异位症模型的研究[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(6): 530-532.
[9] Baldini E, Camerini A, Sgambato A, *et al*. Cyclin A and E2F1 overexpression correlate with reduced disease-free survival in node-negative breast cancer patients[J]. Anticancer Res, 2006, 26(6B): 4415-4421.
[10] 阎晓初, 柳凤轩, 贺光友, 等. 大肠癌 P21WAF1/CIP1 和 P53 蛋白表达及其与预后的关系[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(8): 915-917.
[11] Choi H J, Lim-do Y, Park J H. Induction of G1 and G2/M cell cycle arrests by the dietary compound 3, 3′-diindolylmethane in HT-29 human colon cancer cells[J]. BMC Gastroenterol, 2009, 9: 39.
[12] Pagano M, Pepperkok R, Verde F, *et al*. Cyclin A is required at two points in the human cell cycle[J]. EMBO J, 1992, 11(3): 961-971.
[13] De-Boer L, Oakes V, Beamish H, *et al*. Cyclin A/cdk2 coordinates centrosomal and nuclear mitotic events[J]. Oncogene, 2008, 27(31): 4261-4268.
[14] Schulman B A, Lindstrom D L, Harlow E. Substrate recruitment to cyclin-dependent kinase 2 by a multipurpose docking site on cyclin A[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(18): 10453-10458.
[15] Nasu K, Nishida M, Ueda T, *et al*. Bufalin induces apoptosis and the G0/G1 cell cycle arrest of endometriotic stromal cells: a promising agent for the treatment of endometriosis[J]. Mol Hum Reprod, 2005, 11(11): 817-823.
[16] Cho N H, Choi Y P, Moon D S, *et al*. Induction of cell apoptosis in non-small cell lung cancer cells by cyclin A1 small interfering RNA[J]. Cancer Sci, 2006, 97(10): 1082-1092.
[17] Tang L, Wang T T, Wu Y T, *et al*. High expression levels of cyclin B1 and Polo-like kinase 1 in ectopic endometrial cells associated with abnormal cell cycle regulation of endometriosis[J]. Fertil Steril, 2009, 91(4): 979-987.
[18] 陈世荣, 赵轩, 历芳, 等. 子宫内膜异位症在位及异位内膜中雌激素含量的变化[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(4): 379.
[19] Gaben A M, Saucier C, Bedin M, *et al*. Mitogenic activity of estrogens in human breast cancer cells does not rely on direct induction of mitogen-activated protein kinase/extracellularly regulated kinase or phosphatidylinositol 3-kinase[J]. Mol Endocrinol, 2004, 18(11): 2700-2713.
[20] Watanabe J, Kamata Y, Seo N, *et al*. Stimulatory effect of estrogen on the growth of endometrial cancer cells is regulated by cell-cycle regulators[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2007, 107(3-5): 163-171.
[21] Kastan M B, Bartek J. Cell-cycle checkpoints and cancer[J]. Nature, 2004, 432(7015): 316-323.

(**收稿**:2009-11-16;**修回**:2009-12-28)
(编辑 王 红)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2010)10-1042-01

A型肉毒毒素治疗腿痛趾动综合征1例

张 慧 (400038 重庆,第三军医大学西南医院神经内科)

[关键词] 腿痛趾动综合征;肉毒毒素;加巴喷丁
[中图法分类号] R741.05 **[文献标志码]** B

1 临床资料

患者,女性,56岁,因"左足趾不自主活动1年余"入院。患者1年前出现无明显诱因左足趾不自主活动,主要是左拇趾、第二足趾不自主反复屈伸,行走时明显,休息时缓解,后逐渐发展为持续性,且伴左侧足背及足内缘疼痛,偶伴左下肢麻木、疼痛,在入睡后和刚醒时症状完全消失,心情放松时症状可缓解,精神紧张时明显。当地医院就诊,MRI示腰椎间盘突出,骨质增生。给予营养神经、抗癫痫药等对症治疗,病情好转。后来患者仍反复出现上述症状故来我院诊治,既往史个人史家族史无特殊,查体:左侧Chaddock征、Babinski征可疑阳性,左足趾不自主屈伸运动,余未见明显异常。肌电图、脑电图均无明显异常。焦虑自评量表(self-rating anxiety scale,SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale,SDS)评分示重度焦虑和抑郁。诊断:①焦虑症;②局限性肌张力障碍。给予盐酸氟西汀、巴氯芬、心得安口服1周无效,加用加巴喷丁胶囊(100 mg,3次/d)口服2周,左侧足背及足内缘疼痛减轻,左足趾不自主活动仍无缓解。考虑"腿痛趾动综合征",增加加巴喷丁用量(300 mg,3/d),予注射用A型肉毒毒素100 U多点分散注射法肌肉注射,本例患者在望诊和触诊肌张力最大的左胫前肌和左足拇长屈肌分别注射30 U,其他次要肌肉共40 U,3 d后疼痛明显减轻,脚趾不随意运动幅度和频率明显减少;两周后再次予注射用A型肉毒毒素100 U肌肉注射,左下肢麻木疼痛消失,左侧足背及足内缘疼痛显著减轻,左足趾不随意运动大幅度减少。治疗1个月后患者出院。复查2个月,左下肢疼痛麻木消失,左足内侧轻度疼痛,左足趾稍有不自主运动。

2 讨论

腿痛趾动综合征(painful legs and moving toes,PLMT)是一种罕见的疾病状态。病因各异,病理目前尚不明确,其临床表现是:脚或下肢疼痛,同时伴有足或足趾的不随意运动,一侧或双侧下肢受累,也可两侧下肢交替出现[1]。典型的PLMT疼痛常为首发症状,日积月累出现运动失调,当然,秩序也有相反的[2]。

(下转1046页)

[通信作者] 张 慧,电话:(023)68773072,E-mail:36244718@qq.com

物浓度[14]。本实验实验眼房水中1～5 d均能保持比较稳定的药物浓度,所以我们推测应用药膜后,角膜中也应维持较稳定的药物浓度,从而有利于真菌性角膜炎的治疗。实验眼房水中药物浓度从第3天开始缓慢下降,主要因为兔眼房水是不断新陈代谢的,房水循环可稀释药物浓度,所以从理论上说,角膜中药物浓度应该更高。与实验眼相比较,对照眼每天房水中的药物浓度均保持在稳定水平,虽均在最低抑菌范围内,但浓度较低。研究[15]表明,两性霉素B脂质体在前房内注药量的安全有效范围为5～10 μg,本实验房水药物浓度为26.2～113.1 ng/ml,能达到对大多数真菌的最低抑菌浓度(20～1 000 ng/ml),对视网膜及角膜无明显毒副作用,也未发现明显的全身毒性反应。说明此药膜应用于兔眼表是安全有效的。

综上所述,两性霉素B脂质体胶联羊膜药膜是一种较好的药物缓释系统,其形态学及体内外缓释研究表明,这种药膜可容纳大量的药物,并能缓慢持续释放,具有稳定的生物物理学性能,为治疗真菌性角膜炎提供了实验理论依据。本课题主要是制备并研究两性霉素B脂质体胶联羊膜药膜的缓释性能,从理论上预见此药膜对真菌性角膜炎可能有一定的应用前景,其对于真菌性角膜炎动物的疗效及分析尚有待进一步研究。

参考文献:

[1] 张波,谢立信.真菌性角膜炎的动物模型[J].国外医学眼科学分册,2005,29(3):167-170.

[2] 吴洁,高伟,朱海峰,等.两性霉素B脂质体治疗难治性真菌性角膜溃疡的疗效观察[J].第四军医大学学报,2009,30(3):253.

[3] 瞿玲辉,谢汉平,李良毛,等.兔眼角膜基质内注射两性雷素B的安全性评价[J].第三军医大学学报,2009,31(6):530-534.

[4] 杨宇,王文秀.纤维蛋白胶-药物缓释系统的研究进展[J].现代生物医学进展,2006,6(10):126-128.

[5] Azuara-Blanco A, Pillai C T, Dua H S. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction[J]. Br J Ophthalmol, 1999, 83(4): 399-402.

[6] Chen H C, Ma D H, Huang S C. Amniotic membrane transplantation for the treatment of acute fungal keratitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45: E-Abstract 4950.

[7] 赵敏,李勤耕,李臻,等.一种胶联羊膜的制备方法:中国,CN100479867C[P].2009-4-22.

[8] 柯宁,赵敏,李臻.胶联羊膜的组织形态、细胞相容性及抗拉力特性研究[J].第三军医大学学报,2009,31(4):322-325.

[9] 王瑞礼.实验室检验指南[M].北京:人民卫生出版社,2005:88-89.

[10] Adler-Moore J P, Chiang S M, Satorius A, *et al*. Treatment of murine candidosis and cryp tococcosiswith a unilamellar liposomal amphotericin B formulation (AmBisome)[J]. J Antimicrob Chemother, 1991, 28(Suppl B): 63-71.

[11] Marx, Gerard. Biologic bioadhesive compositions containing fibrin glue and liposomes, methods of preparation and use: United States, 5651982[P]. 1997-7-29.

[12] Itokazu M, Yamamoto K, Yang W Y, *et al*. The sustained release of antiobiotic from freeze-dried fibrin-antibiotic compound and efficacies in a rat model of osteomyelitis[J]. Infection, 1997, 25(6): 359-363.

[13] Sekiyama E, Nakamura T, Kurihara E, *et al*. Novel Sutureless Transplantation of Bioadhesive-Coated, Freeze-Dried Amniotic Membrane for Ocular Surface Reconstruction[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 4(48): 1528-1534.

[14] 陆肇曾,王斌,孙兴怀.两性霉素B脂质体滴眼液在兔房水中的药动学[J].中国新药与临床杂志,2006,25(11):812-815.

[15] Cannon J P, Fiscella R, Pattharaehayakul S, *et al*. Comparative toxicity and concentrations of intravitreal amphoteriein B formulations in a rabbit model[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(5): 2112-2117.

(收稿:2009-10-27;修回:2009-12-28)

(编辑 汪勤俭)

(上接1042页)

PLMT的治疗目前尚无定论。药物治疗中,巴氯芬、苯二氮类、三环抗抑郁药、抗惊厥药、β阻滞剂和皮质甾类都无效。γ氨基丁酸能药物如加巴喷丁、普加巴林通过抑制脊髓和背根神经节突触前电压依赖钙离子通道起到较好的止痛效果,而随着疼痛的减轻,运动也会得到改善[3,4],本例患者在肉毒毒素注射前口服加巴喷丁疼痛减轻不明显,可能是因为用量偏低。

在介入手术中,腰交感神经阻滞术能够使50%患者暂时减轻症状,腰硬膜外阻滞或硬膜外脊髓刺激对PLMT患者作用较小[2],考虑此法疗效不佳易反复且副作用较多,本例患者未采用。

A型肉毒毒素因其肌肉化学性去神经支配效应和镇痛效应已广泛应用于亢进性运动障碍,特别是张力障碍并取得了巨大的成功[5]。本例患者在口服加巴喷丁的基础上进行A型肉毒毒素注射治疗后显著改善了疼痛和足趾不随意运动。目前利用A型肉毒毒素治疗PLMT及其变体获得成功病例逐渐增多,而且A型肉毒毒素具有效力强、疗效确实、少有严重的毒副作用、操作简便易行且可多次进行等特点,在没有新治疗方法提出前,加巴喷丁口服配合A型肉毒毒素注射必将成为PLME治疗的最佳选择。

参考文献:

[1] 高旭光,郭玉璠.腿痛趾动综合征[J].中风与神经疾病杂志,1994,11(4):252-253.

[2] Eisa M, Singer C, Sengun C, *et al*. Treatment of painful limbs/moving extremities with botulinum toxin type A injections[J]. Eur Neurol, 2008, 60(2): 104-106.

[3] Alvarez M V, Driver-Dunckley E E, Caviness J N, *et al*. Case series of painful legs and moving toes: clinical and electrophysiologic observations[J]. Mov Disord, 2008, 23(14): 2062-2066.

[4] Aizawa H. Gabapentin for painful legs and moving toes syndrome[J]. Intern Med, 2007, 46(23): 1937.

[5] 靳西勇,陈哨军,庞书琴.肉毒毒素作用机制[J].中华现代外科学杂志,2006,3(16):1317-1319.

(收稿:2010-04-10;修回:2010-04-21)

(编辑 栾 嘉)