再灌注损伤的神经保护作用[J]. 天然药物研究与开发,2000, 12(5): 55 - 59.
[6] 张静,杨文宇,张艺, 等. 灯盏细辛化学成分及视神经保护活性成分的研究[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(22): 1695 - 1697.
[7] 李东明,吕彤,陈晶, 等. 合成阿魏酸乙酯方法的研究[J]. 当代化工, 2005, 34(5): 318 - 320, 340.
[8] 邓梅,吴振刚,刘雪英, 等. 红景天苷及其类似物的合成 [J]. 第四军医大学学报, 2007, 28(16): 1501 - 1502.
[9] 刘文胜,罗维早,张志荣. N1-羧酰-5-氟尿嘧啶系列前体药物的体外降解动力学研究[J]. 中国医药工业杂志, 2002, 33(9): 434 - 439.
[10] 许熊飞,李润平,李泉, 等. 大鼠脑微血管内皮细胞的分离与原代培养[J]. 细胞生物学杂志, 2005, 27(1): 84 - 88.
[11] Gordon E L, Danielsson P E, Nguyen T S, *et al*. A comparison of primary cultures of rat cerebral microvascular endothelial cells to rat aortic endothelial cells[J]. *In Vitro* Cell Dev Biol, 1991, 27A(4): 312 - 326.
[12] Kido Y, Tamai I, Nakanishi T, *et al*. Evaluation of blood-brain barrier transporters by co-culture of brain capillary endothelial cells with astrocytes[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2002, 17(1):34 - 41.
[13] Jeliazkova-Mecheva V V, Bobilya D J. A porcine astrocyte/endothelial cell co-culture model of the blood-brain barrier[J]. Brain Res Brain Res Protoc, 2003, 12(2): 91 - 98.
[14] 高永红,王永炎,肖盛元, 等. 清开灵有效组分透过体外模拟血脑屏障的研究[J]. 北京中医药大学学报,2005, 28(2): 26 - 28.
[15] 张艺,盛艳梅,孟宪丽, 等. 中药钙拮抗作用与视神经保护的相关性研究[J]. 世界科学技术中医药现代化, 2005, 7(4): 23 - 27.

(**收稿**:2009-06-30;**修回**:2009-10-21)
(编辑 邓强庭)

文章编号:1000-5404(2010)03-0237-01

个案与短篇

左旋多巴诱导舞蹈样运动障碍 3 例

蒋国会,王子军,周晓丽,刘万尧 (408000 重庆 涪陵,重庆市涪陵中心医院神经内科)

[关键词] 运动障碍,药物性;左旋多巴
[中图法分类号] R742.2 **[文献标志码]** B

左旋多巴(L-dopa)是目前治疗帕金森病(parkinson disease,PD)最有效的药物,但是长期服用 L-dopa(5 ~ 12 年)后会出现一些严重的并发症,主要有症状波动、运动障碍和精神障碍等,其中表现为舞蹈症样的运动障碍是 L-dopa 诱导的异动症(levodopa-induced dyskinesias,LID)的一种,临床上较少见,但该症的出现给 PD 患者带来极大的痛苦。目前由于 LID 的发病机制尚未明确,所以其治疗存在困难[1]。本研究报告 3 例 PD 患者 L-dopa 不同治疗阶段出现的 LID,并对其治疗方法及疗效进行分析。

1 临床资料

病例 1:患者,男性,62 岁。患 PD 5 年,服用美多巴(苄丝肼-左旋多巴 50 ~ 200 mg/片)每次 1 片,每日 3 次;安坦 2 mg,每日 3 次。因手足徐动 1 个月入院。入院检查:血压 160/100 mmHg,神清语利,心肺腹部检查未见异常,四肢肌张力低,余神经系统未见阳性定位体征。生化、常规检查,头颅 CT、心电图、脑电图、胸片检查无异常发现。入院后停用美多巴和安坦,改用息宁控释片(卡比多巴-左旋多巴,50 ~ 200 mg/片)1 片,每日 3 次;泰舒达 50 mg,每日 3 次;1 周后手足徐动好转出院,随访 3 个月无复发。

病例 2:患者,女性,82 岁。患 PD 14 年,长期服用美多巴,每次 1 片,每日 4 次;泰舒达每次 1 片,每日 4 次。出现头部及四肢不自主运动 1 年余,表现为头部及四肢舞蹈样动作,肌张力低,不因睡眠而终止,导致入睡少,并有进食困难。不自主运动发病之初,美多巴改为息宁控释片 1 片,每日 3 次,舞蹈样症状明显缓解,但仍有发作。半年后加重,每次服药后 30 ~ 60 min 症状有缓解,约 3 h 后再加重,因此患者自加美多巴 1 片(2 个月后加至 2 片),每日 3 次,与息宁控释片交替服用,白天 3 h 服药 1 次。加剂初症状有改善,约半年后加重,用药基本对舞蹈样不自主运动无作用而入院。考虑 L-dopa 超量而停用美多巴,继续息宁控释片 1 片,每日 3 次;泰舒达 50 mg,每日 3 次;1 周后症状无变化,加用氯氮平 25 mg,早、晚各 1 次,症状明显缓解;氯氮平用 1 周后改为 50 mg,早、晚各 1 次,随访 3 个月,患者症状控制较好,有轻微不自主运动,但不影响进食、入厕及睡眠等日常活动。

病例 3:患者,女性,66 岁。患 PD 8 年,不规律服用美多巴,间断服用 1 片,每日 4 次;出现头部及四肢不自主运动 5 年,双手及头部呈弹钢琴或演奏指挥样抖动,抖动频率较慢。发病时神清,可应答,持续时间数十分钟至 3 h,期间可有短暂间歇。发病与服用美多巴无明显时间相关性,停药期间症状似乎较重。患者因走动时摔伤致右股骨粉碎性骨折而住骨科治疗,因患者四肢抖动频繁,动作粗大,导致手术困难,给予卧床皮牵引。神经系统检查除头部及四肢不自主抽动、四肢肌张力高外未见其他阳性体征。入院后给予氯硝西泮、巴氯芬(氯苯氨丁酸)、氟哌啶醇、苯巴比妥等药治疗 1 周无效。神经内科会诊停用美多巴,给予息宁控释片 1 片,每日 3 次;泰舒达 50 mg,每日 3 次;安坦 1 mg,每日 3 次;氯氮平 25 mg,早、晚各 1 次,症状明显缓解;氯氮平用 1 周后改为氯氮平 50 mg,早、晚各 1 次;安坦改为 2 mg,每日 3 次;随访 3 个月,患者症状控制好,无明显不自主运动。

(下转 245 页)

[通信作者] 蒋国会,电话:(023)72226805,E-mail: jiangguohuisn@163.com

间过长、细胞状态不良等导致体内实验失败。

综上所述,我们采用携带 mdr-1 的腺病毒载体,转染大鼠骨髓细胞后,能够在体外耐受 2 ~3 倍于常规剂量的 MMF 治疗。本研究结果为肝癌肝移植时超大剂量 MMF 治疗时骨髓抑制问题的解决,提供了实验基础。

参考文献:

[1] Varona M A, Del-Pino J M, Barrera M, *et al*. Hepatocellular carcinoma and liver transplantation: a 12-year experience[J]. Transplant Proc, 2009, 41(3): 1005 - 1008.

[2] Ushitora Y, Tashiro H, Ogawa T, *et al*. Suppression of hepatocellular carcinoma recurrence after rat liver transplantation by FTY720, a sphingosine-1-phosphate analog[J]. Transplantation, 2009, 88(8): 980 - 986.

[3] Fan J, Yang G S, Fu Z R, *et al*. Liver transplantation outcomes in 1, 078 hepatocellular carcinoma patients: a multi-center experience in Shanghai, China[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135(10): 1403 - 1412.

[4] Santoyo J, Sanchez B, de-la-Mata M, *et al*. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study with common priorization criteria[J]. Transplant Proc, 2009, 41(3): 1009 - 1011.

[5] 郑树森. 肝脏移植围手术期处理[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005: 192 - 218.

[6] Zhang Y S, Yuan F J, Jia G F, *et al*. CIK cells from patients with HCC possess strong cytotoxicity to multidrug-resistant cell line Bel-7402/R[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(22): 3339 - 3345.

[7] Guo C B, Li Y C, Jin X Q. Chemoprotection effect of retroviral vector encoding multidrug resistance 1 gene to allow intensified chemotherapy *in vivo*[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2006, 58(1): 40 - 49.

[8] Lau W Y, Lai E C, Lau S H. The current role of neoadjuvant/adjuvant/ chemoprevention therapy in partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2009, 8(2): 124 - 133.

[9] Calmus Y. Liver transplantation for cancer[J]. Rev Prat, 2008, 58(16): 1745 - 1748.

[10] Rampone B, Schiavone B, Martino A, *et al*. Current management strategy of hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(26): 3210 - 3216.

[11] Togo S, Tanaka K, Masui H, *et al*. Usefulness of prophylactic transcatheter arterial infusion of anticancer agents with lipiodol to prevent recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatic resection[J]. Int Surg, 2005, 90(2): 103 - 108.

[12] 王佚, 金先庆, 王荞, 等. mdr1 基因转染骨髓造血细胞移植联合超剂量化疗治疗兔 VX2 肝癌的实验研究[J]. 中华小儿外科杂志, 2004, 25(3): 274 - 278.

(**收稿**:2009-07-10;**修回**:2009-10-11)

(编辑 汪勤俭)

(上接 237 页)

2 讨论

近来的资料表明 LID 的发生与长期左旋多巴治疗引起的纹状体内多巴胺受体长期非生理性、波动性刺激,引起的下游突触后神经元功能改变所导致的直接通路和间接通路失衡有关,但确切机制仍未明了,导致 LID 的治疗困难[1]。LID 主要有 3 种形式:剂峰运动障碍、双向运动障碍和肌张力障碍,可以通过调整 L-dopa 剂型、剂量、给药时间或加用缓释型多巴胺受体激动剂以改善症状[2,3]。如病例 1 患者,因不规律服用 L-dopa 诱发 LID,通过调整调整 L-dopa 剂型并加用缓释型多巴胺受体激动剂而症状改善。但临床上更多发现通过调整 L-dopa 剂型、剂量、给药时间或加用缓释型多巴胺受体激动剂并不能理想控制 LID 症状。曾有不少人尝试使用镇静剂、肌松剂,甚至抗癫痫药物治疗,可以取得一定疗效但总体效果不理想。

国外研究报道氯氮平除了对 PD 患者精神症状有良好效果,同时小剂量氯氮平(Clozapine)治疗明显改善 LID 症状。病例 2 属 PD 晚期患者,通过调整 L-dopa 剂型及剂量 LID 症状无改善,给予小剂量氯氮平 25 mg,早、晚各 1 次,症状缓解约 50%,1 周后改为氯氮平 100 mg/d,随访 3 个月,患者症状缓解 80% ~90%,明显改善生活质量,患者进食及睡眠不再受 LID 症状干扰,并且无明显嗜睡等不良反应。病历 3 患者用 L-dopa 治疗 3 年后出现 LID,其 LID 发病可能和他不规律服用 L-dopa 制剂有关,曾尝试用氯硝西泮、巴氯芬、氟哌啶醇、苯巴比妥等药治疗,但不自主运动症状无明显改善,终给小剂量氯氮平而取得理想效果。

氯氮平属二氮氧苯平类抗精神病药物,不良反应有流涎、便秘,偶有发热、粒细胞减少及直立性低血压,因其无锥体外系不良反应的特点,已较广泛应用于控制 PD 患者中左旋多巴诱导的精神症状。病例 2 患者使用小剂量(每日 100 mg)氯氮平能显著改善 PD 患者左旋多巴诱导的异动症,而且没有恶化患者的运动功能;并通过体位训练、站立前准备而无直立性低血压发生,随访本组后 2 例患者血象未发现粒细胞减少,若发现严重粒细胞减少应停药。

参考文献:

[1] Aubert I, Guigoni C, Hakansson K, *et al*. Increased D1 dopamine receptor signaling in levodopa-induced dyskinesia[J]. Ann Neurol, 2005, 57(1): 17 - 26.

[2] Picconi B, Paille V, Ghiglieri V, *et al*. L-dopa dosage is critically involved in dyskinesia *via* loss of synaptic depotentiation[J]. Neurobiol Dis, 2008, 29(2): 327 - 335.

[3] Durif F, Debilly B, Galitzky M, *et al*. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study[J]. Neurology, 2004, 62(3):381 - 388.

(**收稿**:2009-05-10;**修回**:2009-06-04)

(编辑 张 维)