- more than money: An ERPs study. *Brain Res Bull* 2010, 81(4-5): 445-452.
- [10] Zak PJ, Kurzban R, Matzner WT. The neurobiology of trust. *Ann N Y Acad Sci* 2004, 1032: 224-227.
- [11] Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, et al. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005, 435(7042): 673-676.
- [12] Baumgartner T, Heinrichs M, Vonlanthen A, et al. Oxytocin Shapes the Neural Circuitry of Trust and Trust Adaptation in Humans. *Neuron* 2008, 58(4): 639-650.
- [13] Zak PJ. The neurobiology of trust. *Sci Am* 2008, 298(6): 88-92.
- [14] Knutson B, Fong GW, Bennett SM, et al. A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes; Characterization with rapid event-related fMRI. *Neuroimage* 2003, 18(2): 263-272.
- [15] Tabibnia G, Satpute AB, Lieberman MD. The Sunny Side of Fairness: Preference for Fairness Activates Reward Circuitry (and Disregarding Unfairness Activates Self-Control Circuitry). *Psychol Sci* 2008, 19(4): 339-347.
- [16] Wu Y, Zhou X. The P300 and reward valence, magnitude, and expectancy in outcome evaluation. *Brain Res* 2009, 25(1286): 114-22.
- [17] Hemans EJ, Bos PA, Ossewaarde L, et al. Effects of exogenous testosterone on the ventral striatal BOLD response during reward anticipation in healthy women. *Neuroimage* 2010, 52(1): 277-283.
- [18] King-Casas B, Tomlin D, Anen C, et al. Getting to Know You: Reputation and Trust in a Two-Person Economic Exchange. *Science* 2005, 308(5718): 78-83.
- [19] Leng Y, Zhou X. Modulation of the brain activity in outcome evaluation by interpersonal relationship: an ERP study. *Neuropsychologia* 2010, 48(2): 448-455.
- [20] Suzuki S, Niki K, Fujisaki S, et al. Neural basis of conditional cooperation. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2010 May 25. [Epub ahead of print].
- [21] Li J, Xiao E, Houser D, et al. Neural responses to sanction threats in two-party economic exchange. *PNAS* 2009, 106(39): 16835-16840.
- [22] McClure SM, Laibson DI, Loewenstein G, et al. Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science* 2004, 306(5695): 503-507.
- [23] McClure SM, Ericson KM, Laibson DI, et al. Time discounting for primary rewards. *J Neurosci* 2007, 27(21): 5796-5804.
- [24] Glimcher PW, Kable J, Louie K. Neuroeconomic studies of impulsivity: now or just as soon as possible? *The American Economic Review* 2007, 97: 142-147.
- [25] Xu L, Liang ZY, Wang K, et al. Neural mechanism of intertemporal choice: from discounting future gains to future losses. *Brain Res* 2009, 1261: 65-74.

唑尼沙胺添加治疗帕金森病

王晔¹ 综述 王德生² 审校

1. 沈阳军区总医院神经内科, 辽宁省沈阳市 110015

2. 哈尔滨医科大学第一临床医学院神经内科, 黑龙江省哈尔滨市 150001

摘要: 帕金森病 (PD) 患病率随着人口老化逐渐升高, PD 早期运动特征可见震颤、强直和运动缓慢, 姿位不稳常见于疾病晚期。非运动特征包括认知功能和精神改变, 自主神经功能障碍和睡眠紊乱。现在推荐早期应用的一线药物, 如左旋多巴、多巴胺受体激动剂和单胺氧化酶 B 抑制剂 (MAO-B) 等, 均可增强多巴胺能神经传递。随着时间延续, 出现疗效衰减和运动障碍, 影响生活质量。近年发现抗癫痫药物唑尼沙胺添加治疗可明显改善 PD 病人临床症状, 确切作用机制未明。

关键词: 帕金森病; 运动障碍; 唑尼沙胺

收稿日期: 2010-07-07; 修回日期: 2010-09-18

作者简介: 王晔 (1967-), 男, 副主任, 副主任医师, 神经病学博士, 临床医学博士后。主要从事脑血管病和神经变性病的研究。E-mail: wangye-d@sina.com.

1 帕金森病治疗现状

帕金森病 (PD) 患病率仅次于 Alzheimer 病。一般估计发达国家普通人群 PD 患病率 0.3%, 60 岁以上增至 1%, 85 岁以上老人为 4%~5%。近年来发现日本普通人群 PD 患病率从 1980 年的 145.8/10 万增至 2004 年的 166.8/10 万。PD 早期运动特征可见震颤、强直和运动缓慢, 姿位不稳常见于疾病晚期。非运动特征包括认知功能和精神改变, 自主神经功能障碍和睡眠紊乱。神经病理可见纹状体黑质通路多巴胺能神经元脱失, 残存神经元可见 Lewy 小体。PD 发病机制未明, 现在无治愈手段, 只能对症治疗。推荐早期应用一线药物, 如左旋多巴、多巴胺受体激动剂和单胺氧化酶 B 抑制剂 (MAO-B) 等, 均增强多巴胺能神经传递。随着时间延续, 出现左旋多巴疗效衰减和运动障碍, 临床常见剂末现象、开关现象、多巴诱导的运动障碍, 影响生活质量。虽可应用多药和联合治疗, 某些病人 PD 症状仍然不能控制, 病程晚期需要深部脑刺激治疗^[1-4]。

2 唑尼沙胺

唑尼沙胺 (zonisamide, ZNS) 全称 1, 2 苯咯磺胺恶唑-3 甲醛磺胺 (1, 2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide), 是半衰期较长的抗癫痫药物, 最早在日本合成。ZNS 现获准在美国、欧洲和韩国应用抗癫痫治疗, 也用于治疗偏头痛、肥胖、情感障碍、进食障碍、神经痛等^[1-5]。ZNS 生物利用度约为 100%。12 例正常人单剂 25 mg 口服, 4 h 后平均最大血浆浓度为 0.118 mg/ml, 达到稳态需要 13~14 d。生物利用度不受食物影响。离体研究证实, 48.6% 的 ZNS 与人血浆蛋白结合, 分布为 1.1~1.7 L/kg。ZNS 可在脐带血、母乳和脑脊液检出。母乳和脑脊液浓度分布为血浆的 93%、75%。健康志愿者红细胞 ZNS 浓度较血浆高 2~4 倍。ZNS 清除率为 1.91 L/h, 健康成人服用单剂 25 mg 半衰期为 94 h。重复给予 ¹⁴C 标记 ZNS, 62% 放射活性可在尿中检出, 3% 见于粪便^[2]。

3 ZNS 治疗 PD 的临床研究

ZNS 治疗 PD 缘于偶然发现。2001 年日本 Murata 等^[6]报道 1 例 PD 出现癫痫发作, 即给 ZNS 300 mg 治疗, 发现癫痫发作控制良好, 同时 PD 症状也戏剧性改善, 尤其是运动波动即剂末现象改善最明显。之后逐渐开展相关研究。Murata 等^[5, 6]研究 9 例晚期 PD 开放性 ZNS 试验, 证实每日 50~100 mg

添加治疗可明显减轻症状, 改善肢体强直、震颤和姿位不稳, 尤其是剂末现象, 良好耐受。1.5 年后疗效逐渐衰减, 但 30% 以上病人 UPDRS 总积分改善持续近 3 年^[7]。Nakanishi 等^[8]研究 9 例 PD 服用 ZNS 对震颤的作用, 其中 7 例震颤明显减轻。

Murata 等^[5]报道日本 ZNS 多中心随机双盲对照试验结果, 评估 ZNS 单日剂量 25、50、100 mg 辅助治疗 PD 疗效、安全性和耐受性。共有 58 个单位参加试验, 326 例入选者为 20~80 岁 PD 病人, 存在左旋多巴治疗的多种相关问题, 如剂末现象、开关现象、冻结现象、无“开”或迟发性“开”、或左旋多巴剂量不足等。最后 279 例完成治疗, 47 例停止治疗 (安慰剂组 8 例, 25 mg 组 7 例、50 mg 组 11 例, 100 mg 组 21 例)。最常见原因是不良反应 (安慰剂组 4 例, 25 mg 组 5 例、50 mg 组 4 例, 100 mg 组 9 例)^[5]。

左旋多巴疗效不好 PD 病人先给安慰剂 2 周, 除了左旋多巴外, 再给予 12 周 ZNS 25、50 或 100 mg/d 或安慰剂治疗, 之后是 2 周减量期。主要终点事件是改良 PD 量表积分 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale-UPDRS) Part III。次级终点事件包括总的“日间关”时间, UPDRS I、II 和 IV 积分, 改良 HYS (Modified Hoehn and Yahr Scale) 积分。发现与安慰剂相比, 25、50 mg 组原发性终点事件明显改善, “关时间”持续时间在 50、100 mg 剂量组明显缩短。ZNS 组病人运动障碍并未增加。25 mg 组、50 mg 组、安慰剂组间不良反应类似, 但 100 mg 组则明显增高^[5]。因此, Murata 等^[5]提出 ZNS 25~100 mg/d 辅助治疗 PD 安全、有效, 可良好耐受。

关于 ZNS 辅助治疗 PD 的临床试验, 目前有 2 项 12 周多中心随机双盲对照 IIb/III 期试验和 1 项 1 年开放试验, 仅有 IIb/III 期试验结果公布。曾研究 50、100 mg/d 剂量, 但疗效并不优于 25 mg/d。12 周临床试验, 病人随机分组, 剂量分别为 ZNS 25 mg、50 mg、100 mg 或安慰剂口服每日 1 次。研究前 4 周维持原有左旋多巴治疗, 排除治疗运动障碍和精神症状。1 年试验共 92 例服用 ZNS 25~100 mg/d。根据改良 UPDRS 量表积分, 发现 ZNS 25 mg 添加治疗运动功能改善最明显^[2]。

其他临床应用情况。临床常见原发性震颤 (essential tremor, ET) 和 PD 重叠。ET 先于 PD 症状出现, 尸检证实 ET 病人存在 Lewy 小体, 功能性神经影像和 中脑超声重叠性异常等证据支持二者存

在重叠。Shahed和 Jankovic¹提出应称为 ET-PD 综合征。迄今仅少数研究采用 β 阻滞剂治疗 PD 震颤和刺激丘脑腹中间核外,单药治疗不能控制另一种疾病。Bemejo^[9]评估 ZNS 治疗 ET-PD 综合征,入选 6 例均有姿势性或动作性震颤,出现 PD 症状前上述症状持续至少 5 年,其中 2 例肢体和声音震颤,2 例头部和肢体震颤,1 例躯干和肢体震颤,最后 1 例仅肢体震颤。4 例动作性震颤,2 例动作性和姿势性震颤并存。同时存在 PD 表现,如运动缓慢、强直和步态不稳。5 例静止性震颤和 5 例再现性震颤,后者指静止性震颤经过不等的延迟后再次出现。这些病人均诊断为 ET-PD 综合征。给予 ZNS 50 mg/d 添加治疗,滴定剂量到 200 mg/d。疗程至少 60 d,最大剂量最少 45 d。结果发现 4 例震颤改善,包括动作性、姿势性和静止性;5 例 PD 症状改善,如强直和运动缓慢。主要副作用是 2 例嗜睡、1 例感觉异常。但无人停药。提出 ZNS 可有效治疗 ET 或 PD 病人^[9]。

4 ZNS 治疗 PD 的作用机制

4.1 药效学

ZNS 可激活多巴胺合成。大鼠模型证实纹状体和海马左旋多巴和多巴胺及其代谢产物水平升高。1-甲基-4-苯基-二氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) 处理小鼠和绒猴给予 ZNS 后纹状体多巴胺转换率升高。ZNS 抑制小鼠纹状体 MPTP 诱导的多巴胺、代谢产物二羟苯乙酸和高香草酸耗竭。ZNS 可增强和延长大鼠 PD 模型和 PD 病人左旋多巴效应。大鼠离体研究证实 ZNS 可极大抑制纹状体 MAO-B。大鼠离体研究证实 ZNS 对儿茶酚甲基转移酶或钙离子依赖性多巴胺释放无影响,对 5-羟色胺 (5-HT_{1, 2, 3, 4, 5A, 6, 7})、谷氨酸 (NMDA、AMPA 或红藻氨酸) 或腺苷受体 (A₁、A_{2A} 或 A_{2B}) 无亲和力。大鼠给予 ZNS 后可见额前内侧皮质多巴胺释放增加,但 5-HT_{1A} 受体拮抗剂 (WAY100635) 预处理则消失。ZNS 代谢产物是否具有抗 PD 效应未明^[2]。Murata^[7]证实 ZNS 经激活多巴胺合成和刺激酪氨酸羟化酶 mRNA 水平增加纹状体多巴胺含量。ZNS 中等抑制单胺氧化酶 MAO-B。对多巴胺受体、多巴胺转运体或多巴胺释放无影响。ZNS 对谷氨酸受体、腺苷受体或 5-羟色胺能系统无作用,据认为上述系统是多巴胺系统以外的抗 PD 药物有效作用点。因此,提出激活多巴胺合成和中等抑制 MAOB

水平是 ZNS 主要机制^[7]。实验研究证实 ZNS 可抑制大鼠骆驼蓬碱 (hamaline) 和氧化震颤素——氧特莫林 (oxotremorine) 诱发的震颤^[1, 10]。Gluck 等^[11]采用微透析技术研究切除黑质大鼠模型,给予外源性 ZNS 后,检测黑质切除同侧纹状体透析物多巴胺、3,4-二羟苯乙酸 (3,4-dihydroxyphenylacetic acid, DOPAC) 和高香草酸 (homovanillic acid, HVA) 水平。发现 ZNS 本身对 DA、DOPAC、HVA 或旋转行为并无影响。给与卡比多巴-左旋多巴可致黑质切除对侧旋转行为轻微改善,也无纹状体儿茶酚胺释放指数相应增加。相反,动物先给卡比多巴和 ZNS,再给左旋多巴,30 min 后可见对侧旋转行为明显增加,在 ZNS-左旋多巴注射 20 min 后,至少持续 90 min。与黑质切除动物一致性的旋转行为相反,不到一半大鼠可见多巴胺释放的神经生化证据。上述有效者给予卡比多巴-左旋多巴-ZNS 后可见 DOPAC 水平升高 300%。提出 ZNS 有抗帕金森病作用,可减小左旋多巴剂量。

4.2 离子通道

ZNS 对电压门控钠离子通道起抑制作用,调节癫痫相关神经元点燃,阻断 T 型钙通道,不影响 L 型通道,可致重复性点燃活性减弱,发挥抗癫痫活性,类似于丙戊酸和乙琥胺^[1, 10]。ZNS 对 T 型钙离子通道和氧化应激作用明显,也发挥治疗益处^[2, 7, 9]。

4.3 神经递质

ZNS 作用于神经递质,其中包括单胺能、谷氨酸能、5-羟色胺能和胆碱能递质。近期发现 ZNS 具有 GABA 受体的调质。ZNS 可致神经元兴奋性氨基酸转运体 1 水平升高,导致兴奋性氨基酸水平降低。ZNS 不直接作用 GABA 或谷氨酸能受体,可间接修饰 GABA 能和谷氨酸能神经递质传递^[1, 10]。临床观察发现,已经服用足量司来吉兰的 PD 病人再给 ZNS 仍然有效,表明 ZNS 对 MAOB 抑制性活性并无临床相关性^[1, 9-10, 12]。

4.4 神经保护作用

离体研究发现 ZNS 有神经保护作用,包括经转换为黑色素,稳定细胞外过量多巴胺和多巴胺,增加谷胱甘肽水平和二氧化锰歧化酶表达,阻止缺血缺氧性损伤,清除羟自由基和一氧化氮自由基,抑制一氧化氮合成酶活性,减少脂质过氧化。MPTP 处理小鼠给予 ZNS 可抑制神经元酪氨酸羟化酶脱失 (涉及多巴形成),增加纹状体和黑质星形

细胞胶原纤维酸性蛋白的水平,后者水平降低可致神经变性^[1,2]。一般认为氧化应激是PD多巴胺能神经元变性的突出机制,上述机制可能有效^[1,13,14]。

多巴胺醌导致多巴胺能神经元特异性氧化应激的神经毒性在PD发病机制和/或进展过程中起着重要作用,因为多巴胺醌可与几种PD致病性分子共轭(如酪氨酸羟化酶,α共核蛋白和parkin)形成蛋白结合性醌,因此抑制蛋白功能。Asanuma等^[15]研究细胞游离系统和培养细胞ZNS处理后对过量细胞溶质游离多巴胺诱导醌的神经毒性。在游离细胞系统共同孵育多巴胺和ZNS,经形成多巴胺一半醌和多巴胺铬可致DA转换成稳定的褪黑素。长期处理(5d)可致醌蛋白减少,多巴胺/多巴胺铬增加。ZNS可明显抑制四氢生物喋呤诱导的醌蛋白形成,增高细胞溶质游离多巴胺。表明ZNS经诱导囊泡外细胞溶质多巴胺含量增多发挥抗多巴胺醌形成作用。Yano等^[16]检测ZNS抗小鼠MPTP神经毒性。给药5d后,可减少纹状体MPTP诱导的多巴胺、DOPAC和HVA缺失,减少酪氨酸羟化酶阳性神经元脱失,增加纹状体和黑质胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)阳性星形细胞数量。Western blot研究也证实给药5d后阻止酪氨酸羟化酶蛋白水平降低,增加纹状体GFAP蛋白水平。正常小鼠给予该药后纹状体多巴胺、DOPAC和HVA含量无明显变化。表明ZNS可能是经增强多巴胺系统酪氨酸羟化酶活性对MPTP小鼠PD模型提供神经保护作用。

5 剂量和安全性

ZNS抗癫痫治疗剂量推荐400~600mg/d,不良反应包括Stevens-Johnson综合征、中毒性表皮坏死、红皮病、超敏反应、发育不良性贫血、粒细胞缺乏症、纯红细胞再生障碍、血小板减少症、急性肾功能障碍、间质性肺炎、肝功能障碍、黄疸、横纹肌溶解症、肾脏钙化、出汗减少所致热休克、幻觉、偏执、意识混乱、谵妄和精神症状。罕见尚有血清免疫球蛋白水平异常和猝死。美国FDA报道可使代谢性酸中毒危险增高和自杀^[2,8]。

ZNS用于抗癫痫治疗已经15年以上,治疗PD每天剂量100mg以下,明显低于癫痫治疗剂量,但应注意PD病人一般明显大于癫痫病人年龄,可能有PD特异性不良反应,包括嗜睡、淡漠、体重减轻、便秘。幻觉和运动障碍发生率在ZNS和对照

组类似,表明ZNS 25~100mg/d可以耐受。ZNS 25mg/d、50mg/d可良好耐受,不良反应发生率与安慰剂无差异。但100mg/d则有明显副作用。主要不良反应是运动障碍、食欲下降、嗜睡、幻觉、血清肌酐升高。某些不良反应如失眠、虚弱、嗜睡和恶心在50mg/d剂量组明显高于25mg/d剂量组。3期试验发现1例猝死,其他严重并发症包括恶性综合征、横纹肌溶解症、肾结石^[2,8]。

日本ZNS作为左旋多巴添加治疗,批准剂量为25mg,口服,每日1次,与食物无关。禁忌症为孕妇或对药物过敏者。癫痫病人对氨苯磺胺药物过敏者禁服。严重肝病或老年人慎用^[2]。并用某些药物如卡马西平、苯妥英、苯巴比妥和利福平,可影响ZNS药物代谢,增加ZNS清除率。因此需要调整剂量。同时服用拉莫三嗪或丙戊酸钠,酮康唑和西咪替丁并不影响ZNS药代。ZNS及代谢产物主要从肾脏排泄,急性肾功能障碍或血清肌酐持续升高者应及时停药。缺乏肝功能障碍应用时资料,严重肝功能障碍病人不推荐,轻中度肝功能障碍病人应慎用^[2]。

6 展望

21世纪开始提出PD治疗的新理念,左旋多巴具有毒性作用,多巴胺激动剂可发挥神经保护作用;PD病人无痴呆或精神病时初始治疗应采用多巴胺激动剂。多巴胺激动剂治疗较左旋多巴相关的运动并发症更少,但不良反应如幻觉、嗜睡等较左旋多巴多。ZNS(25~50mg/d)可改善晚期PD病人运动和剂末现象,无明显加重运动障碍^[1,3]。期待进行关于该药的大样本详细研究。

参 考 文 献

- [1] Miwa H. Zonisamide for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2007, 7(9): 1077-1083.
- [2] Yang LP, Perry CM. Zonisamide; in Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2009, 23(8): 703-711.
- [3] Murata M. Pharmacologic treatment of Parkinson disease. *Brain Nerve*. 2009, 61(4): 464-472.
- [4] Fox SH, Brotchie JM, Lang AE. Non-dopaminergic treatments in development for Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2008, 7: 927-938.
- [5] Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, et al. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study. *Neurology*. 2007, 68(1): 45-50.
- [6] Murata M, Horiuchi E, Kanazawa I. Zonisamide has beneficial effects on Parkinson's disease patients. *Neurosci Res*.

- 2001, 41(4): 397-399.
- [7] Murata M. Novel therapeutic effects of the anti-convulsant zonisamide on Parkinson's disease. *Curr Pharm Des*. 2004, 10(6): 687-693.
- [8] Nakanishi I, Kohmoto J, Miwa H, et al. Effect of zonisamide on resting tremor resistant to antiparkinsonian medication. *No To Shinkei*. 2003, 55(8): 685-689.
- [9] Bemejo PE. Zonisamide in patients with essential tremor and Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007, 22(14): 2137-2138.
- [10] Miwa H, Hana K, Kajimoto Y, et al. Effects of zonisamide on experimental tremors in rats. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008, 14(1): 33-36.
- [11] Gluck MR, Santana LA, Granson H, et al. Novel dopamine releasing response of an anti-convulsant agent with possible anti-Parkinson's activity. *J Neural Transm*. 2004, 111(6): 713-724.
- [12] Yamamura S, Ohoyama K, Nagase H, et al. Zonisamide enhances delta receptor-associated neurotransmitter release in striato-pallidal pathway. *Neuropharmacology*. 2009, 57(2): 322-331.
- [13] Sonsalla PK, Wong LY, Winnik B, et al. The antiepileptic drug zonisamide inhibits MAO-B and attenuates MPTP toxicity in mice: Clinical relevance. *Exp Neurol*. 2010, 221(2): 329-334.
- [14] Asanuma M, Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, et al. Preventing effects of a novel anti-parkinsonian agent zonisamide on dopamine quinone formation. *Neurosci Res*. 2008, 60(1): 106-113.
- [15] Asanuma M, Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, et al. Neuroprotective effects of zonisamide target astrocyte. *Ann Neurol*. 2010, 67(2): 239-249.
- [16] Yano R, Yokoyama H, Kuroiwa H, et al. A novel anti-Parkinsonian agent zonisamide attenuates MPTP-induced neurotoxicity in mice. *J Mol Neurosci*. 2009, 39(1-2): 211-219.

左旋多巴诱发异动症的相关机制

弓凯, 范存刚 综述 张庆俊 审校

北京大学人民医院神经外科, 北京市 100044

摘要: 左旋多巴诱发的异动症是在左旋多巴治疗帕金森病过程中出现的严重并发症, 其发生的结构基础是皮质-基底神经节-丘脑皮层环, 此环路受多种神经元、神经递质、受体的调控, 机制复杂。本文总结了近年来左旋多巴诱发异动症的相关机制, 其中包括异动症的突触前机制、突触后可塑性的变化、GABA能神经和谷氨酸能神经与LID的关系、非多巴胺能调节因子与LID的关系以及基底节微血管通透性的变化等, 以期为左旋多巴诱发异动症的治疗研究提供新思路。

关键词: 帕金森病; 异动症; 左旋多巴

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 又称震颤麻痹, 是以震颤、少动、强直和姿势异常等为临床特征的常见锥体外系疾病。目前左旋多巴的广泛应用使帕金森患者的症状得到较为满意的控制, 但长期应用 (超过五年) 后大部分患者会出现左旋多巴诱发的异动症 (levodopa-induced dyskinesia, LID)。LID常表现为舞蹈样动作、肌张力障碍、手足徐动症或简单重复的不自主运动, 其严重程度常与多巴胺能神经元的退行性变程度相关。就其机

制而言, LID可能主要与基底节的运动易化通路和运动抑制通路功能失衡有关^[1-2]。

1 突触前机制

对PD大鼠的研究表明, 只有当纹状体多巴胺 (dopamine, DA) 能神经元突触或黑质 DA 能神经元损失达 80% 以上时, 大鼠才会出现 LID; LID 症状严重者纹状体 DA 能神经元损失均在 90% 以上, 但 DA 能神经元消失的大鼠却不出现 LID^[1]。这表明严重的黑质纹状体损伤对于 LID 来说是必要的, 但

收稿日期: 2010-07-05; 修回日期: 2010-09-19

作者简介: 弓凯 (1985-), 男, 博士研究生, 主要从事为功能神经外科的研究。

通讯作者: 张庆俊, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事脑血管病和颅内肿瘤的显微外科治疗的研究。E-mail: zhangqjh@yahoo.com.